PIGMENTGEHALT DES LIQUORS NACH SUBARACHNOIDALBLUTUNGEN

Anneliese Intemann

Diss.
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0024

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. A. Schrader

PIGMENTGEHALT DES LIQUORS NACH SUBARACHNOIDALBLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anneliese Intemann

München
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Th. Brandt
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 12. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
I.	EINLEITUNG		1
II.	MATERIAL UND METHODEN		2
1.	Material		3
	1.1	Liquorproben	3
	1.2	Chemikalien und Lösungen	3
	1.3	Geräte	3
2.	Methoden		4
	2.1	Liquorentnahme	4
	2.1.1	Lumbaler Liquor	4
	2.1.2	Ventrikulärer Liquor	4
	2.2	Erythrozytenzählung	5
	2.3	Zentrifugation	5
	2.4	Waschen	6
	2.5	Hämolyse	6
	2.6	Visuelle Beurteilung des Überstandes	6
	2.7	Photometrische Messung	6
	2.8	Berechnung von Xanthochromieindex und Pigmenten	7
	2.8.1	nach van der MEULEN	7
	2.8.1.1	Xanthochromieindex	7
	2.8.1.2	Standardkurven	8
	2.8.1.3	Berechnung der Pigmentanteile und Konzentrationen	10
	2.8.2	nach KRONHOLM und LINTRUP	10
	2.8.3	nach FLEMING und WOOLF	11
	2.8.4	Hämoglobinkonzentration des Hämolysats, Hämolyserate	12

		Seite
III.	KASUISTIK	13
IV.	TABELLARISCHE ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE	16
V.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	18
1.	Vergleich der Berechnungsmöglichkeiten zur quantitativen Pigmentbestimmung	18
2.	Zum Pigmentverlauf einzelner Patienten	21
3.	Verbleib der Erythrozyten im SAR und Bedeutung der Hämolyse	35
4.	Zeitlicher Verlauf der Hämolyse	37
5.	Zur Xanthochromie	41
	5.1 Xanthochromieindex (XI)	41
	5.2 Xanthochromie im Verlauf	43
	5.3 Zur Aufschlüsselung des XI in Pigmentanteile	48
6.	Hämoglobin und seine Abbauprodukte	50
	6.1 Hämoglobin	50
	6.2 Bilirubin	55
	6.3 Methämoglobin	61
7.	Vasospasmus und Hämoglobin	65
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	70
	LITERATURVERZEICHNIS	72

TABELLENVERZEICHNIS

		Seite
Tab.1	Kasuistik	13 - 15
Tab.2	Tabellarische Ergebniszusammenstellung	16 - 17
Tab.3	Xanthochromie nach SAB (n. d. Literatur)	44
Tab.4	Pigmentgehalt des Liquors nach SAB (n. d. Literatur)	54

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Standardkurven für Hämoglobin, Bilirubin und Methämoglobin	9
Abb. 2	Hämoglobinkonzentrationen nach drei Berechnungsmöglichkeiten	19
Abb. 3	Bilirubin/Hämoglobin nach drei Berechnungsmöglichkeiten	20
Abb. 4	Methämoglobin nach zwei Berechnungsmöglichkeiten	20
Abb. 5	mit	
Abb. 11	Verlauf der Xanthochromie, Erythrozyten- und Pigmentgehalts im Liquor einzelner Patienten:	
Abb. 5	Fall 1	22
Abb. 6	Fall 2	23
Abb. 7	Fall 3	25
Abb. 8	Fall 4	27
Abb. 9	Fälle 5 und 6	29
Abb. 10	Fälle 7, 8 und 9	31
Abb. 11	Fälle 10, 11 und 12	34

		Seite
Abb. 12	Hämolyserate aller Patienten im Untersuchungszeitraum	40
Abb. 13	Vergleich der visuellen Xanthochromie mit dem Xanthochromieindex	42
Abb. 14	Xanthochromieindex aller Proben im Verlauf	47
Abb. 15	Vergleich der Prozentanteile und absoluten Konzentrationen des Hämoglobins in Abhängigkeit von der Zeit	49
Abb. 16	Hämoglobinkonzentrationen aller Liquores im Verlauf	52
Abb. 17	Maximale Hämoglobinspiegel in Abhängigkeit von maximalen Erythrozytenkonzentrationen	53
Abb. 18	Bilirubinkonzentration aller Proben als Funktion der Zeit	58
Abb. 19	Prozentanteile Hämoglobin und Bilirubin im Liquor aller Patienten im Verlauf	60
Abb. 20	Methämoglobinkonzentrationen aller Proben in Abhängigkeit von der Zeit	63
Abb. 21	Prozentanteile Methämoglobin und Hämoglobin in allen Liquores als Funktion der Zeit	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A(a).	Arteria(e)
An.	Aneurysma
AZ	Allgemeinzustand
B Bil(i)	Bilirubin
Bl. Blut.	Blutung
c_{Hb}	Hämoglobinkonzentration µM
c_{Bil}	Bilirubinkonzentration µM
c_{MHb}	Methämoglobinkonzentration µM
CAG	Carotisangiographie
CCT	Craniales Computertomogramm
Drain.	Drainage
E	Extinktion
$Ery_{(/3)}$	Erythrozytenkonzentration (1/3 Zellen /µl)
ext.	extern(e)
F.	Fall
Hb	Hämoglobin
HL	Hämolysat
HR	Hämolyserate
LL	Lumbaler Liquor
MHb MetHb	Methämoglobin
% Hb	$c_{Hb}/c_{Hb} + c_{Bili}$
$\%_{XI}Hb$	Hämoglobinanteil am Xanthochromieindex
% MHb	$c_{MHb}/c_{MHb} + c_{Hb}$
R.	Ramus
Rb	Reblutung
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Subarachnoidalraum
V	Ventrikulitis
VAG	Vertebralisangiographie
Ventr.	Ventrikel; ventrikulo-
VL	Ventrikulärer Liquor
Vs	Vasospasmus
XI	Xanthochromieindex
X_{vis}	visuelle Xanthochromie

I. EINLEITUNG

Anlaß für einen plötzlichen, unerwarteten Tod ist nach McCUTCHAN(1954) in etwa zwei bis drei Prozent der Fälle eine akute Subarachnoidalblutung (SAB). Bei jüngeren Menschen bis zum 45. Lebensjahr trifft dies sogar in einem noch höheren Prozentsatz zu.

Es ist daher sinnvoll, sich mit dem Problem der Diagnostik und den Therapiemöglichkeiten nach einer SAB auseinanderzusetzen, zumal die Häufigkeit von Komplikationen gerade bei durch Aneurysmen verursachten Blutungen sehr hoch ist.

Bei Patienten, die die Blutung überlebt haben, ist mit zwei Hauptkomplikationen zu rechnen:

- Einmal kann eine Rezidivblutung auftreten und
- es kann sich ein cerebraler Vasospasmus entwickeln, der - je nach Ausmaß - häufig zu sekundären Infarkten und damit zu weiteren oder auch erstmals auftretenden neurologischen Ausfällen führt.

Die Ätiologie und Pathogenese dieses Vasospasmus ist auch heute noch unklar.
Einige Studien deuten darauf hin, daß eine vasokonstriktorisch wirksame Substanz im bluthaltigen Liquor zu suchen ist. Möglicherweise besitzt das Hämoglobin eine Triggerfunktion in der Entstehung der Gefäßveränderungen.

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs nach einer SAB ist es wichtig, bestimmte, mit einer gewissen Regelmäßigkeit ablaufende Veränderungen und Abbaureaktionen der in den Subarachnoidalraum gelangten korpuskulären und humoralen Bestandteile zu kennen.

Der Konzentrationsverlauf des durch Hämolyse der Erythrozyten in den Liquor gelangten Hämoglobins und seiner Abbauprodukte ist deshalb Gegenstand der Untersuchungen.
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen Auftreten und Dauer des Vasospasmus und den Veränderungen des

Hämoglobingehalts im Liquor zu überprüfen.
Die Daten wurden von einer Patientengruppe nach einer SAB anhand von Verlaufsuntersuchungen gewonnen.

Durch ihre große Empfindlichkeit und schnelle Durchführbarkeit erscheint die Spektrophotometrie eine geeignete Methode zur Identifikation und zur quantitativen Bestimmung einzelner Pigmente wie Hämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin.
Eigene Ergebnisse werden den aus der Literatur bekannten Daten bezüglich des zeitlichen Verlaufs der einzelnen Pigmente gegenübergestellt.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1 Liquorproben

Untersucht wurden 59 Liquorproben von 12 Patienten.
Bei neun Patienten konnte eine SAB diagnostiziert werden;
Bei zwei Patienten wurde gleichzeitig eine cerebrale Blutung festgestellt. In zwei Fällen handelte es sich um primär intracerebrale Hämorrhagien. Ein hämorrhagisches Liquorsyndrom unklarer Genese war in einem Fall vorhanden. Die Proben wurden in unregelmäßigen Abständen über drei bis 31 Tage entnommen.

1.2 Chemikalien und Lösungen

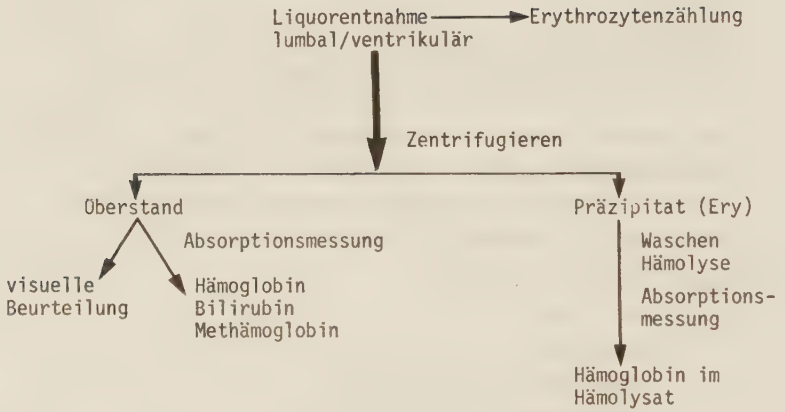
- NaCl 0,9%
- Aqua dest.
- Phosphatpuffer pH 6,8 , pH 7,4
- Humanalbumin (Serva Heidelberg)
- Bilirubin rein (Serva Heidelberg)
- gepoolter ventrikulärer Liquor mit Normwerten

1.3 Geräte

- Systemphotometer PMQ 3 Zeiss
  Blendeneinstellung MT 4 am Blendenrevolver
- Mikroquarzküvetten (Inhalt 1 ml)
- Labofug II (Heraeus-Christ)
- Mikroskop (Reichert)
- Rüttler
- Leuco- und Erypipetten
- Fuchs-Rosenthalzählkammer

2. Methoden

Untersuchungsgang



2.1 Liquorentnahme

2.1.1 Lumbaler Liquor

Unter sterilem Vorgehen wurden die Patienten bei entsprechender medizinischer Indikation in der üblichen Technik punktiert. Nach Verwerfen der ersten Tropfen wurde ca. 1 ml Liquor in eine Plastikspritze vorsichtig abgezogen und sofort luftdicht verschlossen. Weitere 3 ml wurden durch Abtropfen in ein Reagenzglas gewonnen.

2.1.2 Ventrikulärer Liquor

Unter Berücksichtigung der wechselnden Liquordruck- und Abflußverhältnisse über die Drainage sowie der damit verbundenen schwankenden Auswaschmöglichkeiten wurde bei entsprechenden Druckverhältnissen eine gewisse Zeit vor der Liquorentnahme (ca. 15 Min.) die Drainage verschlossen. Vorheriges Umlagern, sowie stärkere Bewegung und Anstrengung des Patienten wurden

vermieden. Die unter sterilen Bedingungen gewonnenen ersten 2 ml - aus dem Drainagesystem stammend - wurden verworfen, sodann vorsichtig weitere 3 ml abgenommen. Die intraventrikulären Druckverhältnisse sollen sich bei der Liquorentnahme deutlich im positiven Bereich bewegen. Bei zu niedrigem Druck wurde kein Liquor entnommen.
Trotz dieser Randbedingungen für die Entnahme wird darauf hingewiesen, daß, auch bei physiologischen Liquorströmungs- und Durchmischungsverhältnissen möglicherweise eine Sedimentation der korpuskulären Bestandteile erfolgt. Die entnommene Probe ist somit hinsichtlich der Erythrozytenzahlen bedingt repräsentativ für die tatsächlichen intraventrikulären Konzentrationsverhältnisse. Dieser Fehler ist jedoch wohl nicht von großer Bedeutung.
Der Liquor wurde umgehend (<1h) verarbeitet, um eine geringgradige (0.1 - 3 %), möglicherweise schon bald einsetzende und durch das Zentrifugieren begünstigte Hämolyse zu vermeiden (FISHMAN 1980, TOURTELOTTE 1958, KRONHOLM 1960).

2.2 Erythrozytenzählung

Je nach Stärke der Blutbeimengung wurde der gut gemischte Liquor nativ oder 1:10,1:100 und 1:200 mit NaCl 0,9% in Ery- oder Leucopipetten verdünnt, einige Minuten geschüttelt und nach Verwerfen der ersten Tropfen die Zählkammer damit beschickt. Die Zellen werden in der üblichen Weise (bei niedriger Zellzahl in allen 16 großen Quadranten, sonst nur in einem Teil diagonal über die Zählkammer verteilt) ausgezählt (RICK 1974). Unter Berücksichtigung der Verdünnung ergibt sich der Zellgehalt der Kammer mit 3 µl Inhalt. Die Konzentration wird deshalb in 1/3 Zellen/mm³ angegeben.

2.3 Zentrifugation

Zum Abtrennen der korpuskulären Bestandteile wurde der Liquor 15 Minuten 1500g zentrifugiert und der Überstand vorsichtig abpipettiert.

2.4 Waschen

Das Sediment wurde zweimal mit ca. 5 ml NaCl 0,9% (4°C) gewaschen.

2.5 Hämolyse

Die sedimentierten Erythrozyten werden mit dem Volumen A. dest. resuspendiert, das der abpipettierten Menge des Überstandes entspricht. Nach zusätzlichem Einfrieren und Auftauen wurde nochmals zentrifugiert, um die Zellreste abzutrennen.

2.6 Visuelle Beurteilung des Oberstandes

Zur Beurteilung der Farbintensität wurde folgende Einteilung gewählt:

farblos		0
Xanthochromie	schwach erkennbar	1+
"	deutlich "	2+
"	stark "	3+

2.7 Photometrische Messung der Absorption des Überstands sowie des Hämolysats

Gemessen wurde mit einem Zeiss-Spektralphotometer und mit einem Mikroküvettenpaar. Die Mindestprobenmenge betrug 0,7 ml.
Der Leerwert wurde mit A. dest. bestimmt.
Zuerst wurde die Extinktion bei 415 nm (voraussichtliches Absorptionsmaximum) gemessen. Lagen bei dieser Wellenlänge die Meßwerte unter E=0,08, wurde die Extinktion bei folgenden weiteren Wellenlängen ermittelt: 400, 406, 412, 415, 460, 462, 480, 540, 555, 568, 576, 623, 700 nm.
Bei E>0,08 wurde vorher eine Verdünnung vorgenommen:

wenn E <1,4 3:4 mit:

a) Phosphatpuffer 0,67 M pH 6,8 (4°C)
   - da das Methämoglobinspektrum im Gegensatz zu dem des Hämoglobins pH-abhängig ist (BENESCH 1973) zur Berechnung nach KRONHOLM und LINTRUP (1960).

b) NaCl 0,9% (4°C)

wenn $E > 1,4$ Verdünnung mit a) und b), so daß E_{415} zwischen 0,5 und 1,0 liegt.

2.8 Berechnung von Xanthochromieindex, Hämoglobin, Bilirubin und Methämoglobin

Jedes der 3 Pigmente besitzt charakterisische Absorptionsbanden:
Oxyhämoglobin zeigt eine SORET-Bande bei 415 nm, zusätzlich ein breites Maximum bei 540 und ein schmales bei 576 nm. Im Liquor ist es zum Teil an ß-Globuline gebunden.
Bilirubin liegt im Liquor fast ausschließlich an Albumin gebunden vor (KJELLIN 1969). Spektrophotometrische Bestimmungen des Maximums variieren je nach Untersucher (BARROWS 1955, KRONHOLM 1960, v.d. MEULEN 1966, WITH 1945, KJELLIN 1971). Als Regel kann man den Peak im Liquor nach SAB im Bereich von 450 bis 460 nm annehmen. Das Maximum erscheint als breites Plateau.
Methämoglobin wurde zum größten Teil elektrophoretisch in der Albuminzone gefunden, wahrscheinlich als Methämalbumin gebunden, sowie eine geringere Menge in der β_2-Region (Methämoglobin).
Es zeigt eine steile SORET-Bande bei 406 nm und weitere Maxima bei 500 (ev. 576 und 540 nm), 600 und 630 nm.

2.8.1 Berechnung nach Van der MEULEN (1966)

2.8.1.1 Xanthochromieindex
Die Absorptionswerte bei 415 und 460 nm stellen die Summe der einzelnen Absorptionen von Oxyhämoglobin, Bilirubin und Proteinbeimengungen dar. Die Summe der Extinktionen bei diesen beiden Wellenlängen ist bei Proteinwerten kleiner als 100 mg/dl ein gutes Maß für die Farbgebung des Liquors und die Menge der vorhandenen Pigmente. Proteinkonzentrationen über 100 mg/dl verfälschen jedoch die Gesamtabsorption

dieser Mischung stärker, sodaß man erst nach Korrektur der gemessenen Gesamtabsorption durch Subtraktion des Proteinanteils die tatsächlichen pigmentbedingten Werte erhält.
Dabei gilt, daß 100 mg Protein/dl bei 415 nm eine Extinktion E=0,0197 und E_{460}=0,0154 ergeben. Man erhält so den korrigierten Xanthochromieindex (= XI).

2.8.1.2 Standardkurve für Hämoglobin und Bilirubin
Die Standardkurven ergaben etwas andere Absorptionsverhältnisse als bei v.d. MEULEN.

A. Hämoglobinstandard

Präparation
Venöses Blut wurde in Natriumcitrat aufgezogen und niedrig zentrifugiert (1500 g) um die Erythrozyten vom Plasma abzutrennen. Das Plasma wurde vorsichtig abpipettiert und die verbleibenden Zellen 5 mal mit eiskalter NaCl-Lösung (0,9%) gewaschen. Anschließend wurden die Zellen mit der doppelten Menge A. dest. (4°C) lysiert, dann die Lösung 15 Min. geschüttelt und bei 10 000 g 30 Min. zentrifugiert, um alle Membranteile zu entfernen. Diese Lösung wurde entweder mit gepooltem Normalliquor oder 0,67 M Phosphatpuffer pH 7,4 verdünnt, sofort eingefroren, wieder aufgetaut und nach nochmaligem Zentrifugieren die Absorption gegen das jeweilige Verdünnungsmedium als Leerwert im Spektralbereich 380-600 nm gemessen.
Da SIDWELL (1938) keine Unterschiede zwischen reinen, aber undialysierten Oxyhämoglobinlösungen und den dialysierten fand, wurde auf eine Dialyse verzichtet.

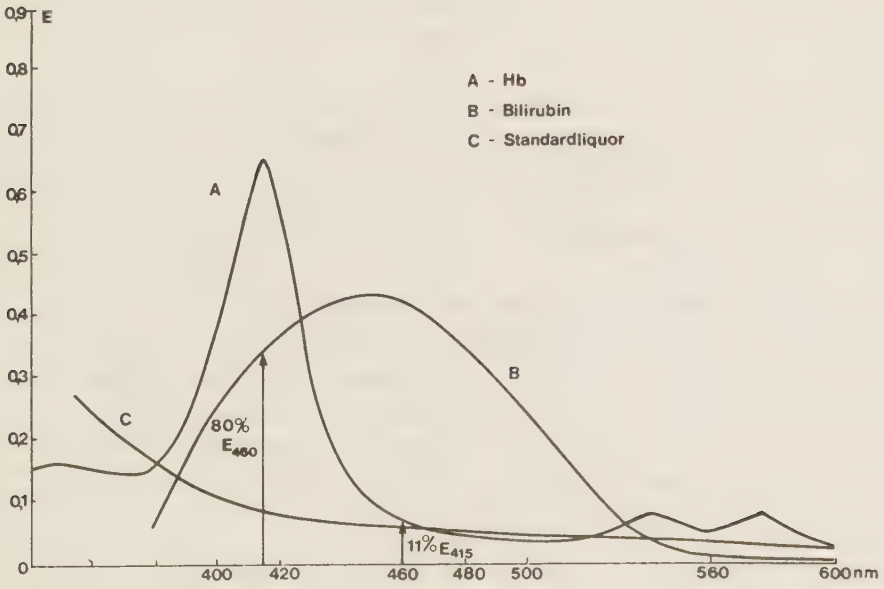
B. Bilirubinstandard

Präparation
10 mg Bilirubin wurden in 1,5 ml 0,1 M NaOH gelöst, auf 100 ml Endvolumen verdünnt und sogleich im Dunkeln aufbewahrt. Diese Ausgangslösung wurde unmittelbar vor der

Messung mit 0,067 M Phosphatpuffer pH 7,4 1:100 verdünnt und zu gleichen Teilen mit einer 10 mg/dl Albuminlösung gemischt. Da sich die Absorptionskurven und Maxima von freiem Bilirubin und seinen Konjugaten (z.B. an Albumin gekoppelt) deutlich unterscheiden, sollte eine Protein/Bilirubin-Mischung von 5:1 gewählt werden (WITH 1945). Die Lösung von 5mg/dl Albumin entspricht einer Albuminkonzentration im unteren Normalbereich des Ventrikelliquors.

Von beiden Pigmentlösungen wurden mehrere Standardlösungen hergestellt und mit diesen die repräsentativen Spektralkurven ermittelt (Abb.1).

Abb. 1



2.8.1.3 Berechnung der Pigmentanteile und Konzentrationen

Die Absorptionskurven ergaben als Verhältnis E_{415}/E_{460} für Bilirubin 0,8 (entsprechend v.d. MEULEN).
Für Hämoglobin wurde ein Quotient von ca. 0,11 (E_{460}/E_{415}) ermittelt. (v.d. MEULEN: 0,25).

Setzt man $x = E_{OxyHb\ 415}$ und $y = E_{Bili\ 460}$, so kann man durch das Lösen der beiden Gleichungen

$$E_{415\ corr} = x + 0{,}8\ y$$

$$E_{460\ corr} = y + 0{,}11x$$

den relativen Beitrag der Einzelsubstanzen an der Gesamtabsorption $E_{415+460}$ errechnen.

$$\%\ \text{Hämoglobin an}\ E_{415+460\ corr} = \frac{1{,}22\ E_{415} - 0{,}98\ E_{460} \times 100}{E_{415+460\ corr}}$$

und mit $\mu M\ Bili = 0{,}055$ (v.d. MEULEN)

$\mu M\ Hb = 0{,}129$ (SIDWELL 1938)

$$\mu M\ \text{Bilirubin} = 20\ E_{460} - 2{,}18\ E_{415}$$

$$\mu M\ \text{Hämoglobin} = 8{,}56\ E_{415} - 6{,}85\ E_{460}$$

2.8.2 Berechnung nach KRONHOLM und LINTRUP (1960)

Auch in der Berechnung von KRONHOLM und LINTRUP wurde die Durchschnittsextinktion normaler Liquores berücksichtigt. Bei 412 und 480 nm haben Oxyhämoglobin und Methämoglobin isobestsche Punkte. Die Extinktion bei diesen Wellenlängen erlaubt die Berechnung der einzelnen Pigmentkonzentrationen. Es gelten die Formeln:

$$c_{Hb} = 8{,}7\ E_{412} - 7{,}8\ E_{480} - 0{,}1 \quad \mu M$$

$$c_B = 29\ E_{480} - 1{,}8\ E_{412} - 0{,}2 \quad \mu M$$

$$MetHb = 197 - E_{400\ corr} / E_{412\ corr} - 119\%$$

mit

$$E_{400\ corr} = E_{400\ Meßwert} - 0{,}025\ c_B - 0{,}018$$

$$E_{412\ corr} = E_{412\ Meßwert} - 0{,}032\ c_B - 0{,}016$$

2.8.3 Berechnung von Hämoglobin, Bilirubin und Methämoglobin nach FLEMING und WOOLF (1965)

Aus Standardlösungen der einzelnen Pigmente werden unter Annahme der Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes die Extinktionskoeffizienten bei verschiedenen Wellenlängen bestimmt.Dies geschieht bei 700, 623, 576 und 462 nm.
Die einzelnen Konzentrationen werden aufgrund der Verhältnisse der einzelnen Koeffizienten bei verschiedenen Wellenlängen und durch jeweilige Subtraktion der einzelnen Absorptionswerte - ausgehend von einer Wellenlänge, bei der nur eine einzelne Substanz absorbiert - ermittelt.
FLEMING und WOOLF gehen dabei von einer Trübungsmessung des Fruchtwassers bei 700 nm aus. Der Liquor zeigt jedoch bei dieser Wellenlänge eine minimale Extinktion.Deshalb wurde die Absorption bei 623 nm als Ausgangsmeßwert verwendet. Sie ist relativ spezifisch für Methämoglobin.
Damit gilt:

wenn $A = E_{623}$

$B = E_{576}$

$C = E_{462}$

für die Konzentration von Methämoglobin

$$mg / 100\ ml = 10{,}9\ A$$

für die Konzentration von Oxyhämoglobin

$$mg / 100\ ml = 115\ B - 102\ A$$

für die Konzentration von Bilirubin

$$mg / 100\ ml = 1{,}25\ C - 0{,}91\ B - 1{,}15\ A$$

Umrechnung:

$$\mu M_{Hb} = mg/dl \times 0{,}59$$

$$\mu M_{B} = mg/dl \times 172{,}4$$

2.8.4 Zur Berechnung der Hämoglobinkonzentration im Hämolysat wurde der Absorptionskoeffizient für 415 nm von SIDWELL(1938) verwendet:

$$\frac{-1}{\mu M} = 7{,}78$$

und

$$c_{Hb} = 7{,}78 \times E_{415}$$

Diese Hämoglobinkonzentration stellt annähernd die in den Erythrozyten vorhandene Pigmentmenge dar.
Setzt man sie ins Verhältnis zur im Überstand des Liquors vorhandenen (als schon in vivo frei gelösten) Hämoglobinkonzentration, so ergibt sich ein Parameter als Ausdruck des Hämolysegrades.
Es gilt:

$$\% \text{ Hämolyse} = \frac{c_{Hb}\ \text{Überstand}}{c_{Hb}\ \text{Hämolysat}}$$

Zum besseren Vergleich der Hämoglobin- und Bilirubinkonzentration wurden beide in µM ausgedrückt.Für Hämoglobin wurde dabei das MG einer Untereinheit (17 000) gewählt, die jeweils ein Häm als prosthetische Gruppe besitzt, aus der dann equimolar Bilirubin entsteht.

III. KASUISTIK (Tab. 1)

FALL	ALTER	DIAGNOSE	AUFNAHMEBEFUND	VERLAUF	OP. EINGRIFFE	NEURORADIOLOGISCHE BEFUNDE
1 H.A.	49 J.	SAB Grad III b. A.com. ant. - Aneurysma	Somnolenz, Meningismus, divergente Bulbi, Babinski bds.pos.	• kontinuierliche Besserung d. AZ (10) akut Hemiparese re u. Aphasie (13) progr. Eintrüben, Koma (17) Bulbärhirnsyndrom	(0) ext. Ventrikeldrain. (10) extra/intracran. Bypass bds (13) Drainagerevision	CCT : (0) Blut i. bas. Zisternen u. sämtl. Ventrikeln (10) weitgeh. Resorption d. Blut, hypodense Zone i. A.cer.ant.-Bereich CAG : (1) KM-anreicherung am R. com. ant. (bds.) (10) mass. Vs i. Bereich Aa.cer.med. und A.cer.ant.li.
2 H.F.	48 J.	SAB Grad IV b. supraclinoid. Carotis int. - Aneurysma re	Stupor, Meningismus, keine Herdneurologie	• zunächst Besserung d. Bewußtseinslage um (7) Hemiparese re m. schneller Rückbild. (Vs) • guter postop. Verlauf	(0) ext. Ventrikeldrain. (46) ventr.-periton. Shunt (53) An.-Clippung	CCT : (0) ausgepr. Blut. m. Tamp. d. bas. Zist.;k.Blut i. Ventrikelsyst., jd. hydroceph. Erweiterung CAG : (1) supraclinoidales Carotis-int.- (bds) Aneurysma re.
3 L.G.	54 J.	SAB Grad III m.Rezidivblut. b. supraclinoid. Carotis int.- Aneurysma li	Somnolenz, Meningismus, keine Herdneurologie	(10) akute Verschlechterung, Koma (15) Lungenembolie (22) Ventrikulitis • guter postop. Verlauf	(10) ext. Ventrikeldrain. (44) An.-Clippung	CCT : (4) kein Blutnachweis, Ventr. norm. (10) mass. Blut. bas. Zist., Einbruch i. III. Ventrikel CAG : (5) supraclinoidales Carotis int.- (bds.) Aneurysma li.
4 L.S.	57 J.	SAB Grad IV m.Rezidivblut. b. AV- Angiom	Koma, Babinski li pos., sonst keine Herdneurologie	(6) Bronchopneumonie (12) spont. Nachblut. ohne neur. Änderung (14) Blut. i.Gastr./Int.-trakt zunehmend ateminsuff. (31)} Rezidivblutungen (38)} (39) verstorben	(1) ext. Ventrikeldrain.	CCT : (4) Tamp. bas. Zist.,Ventr.-einbruch re Hinterhorn,Hydroceph. int. (12) spontane Nachblut:frisch. Blut. (16) mittelgr.Erweit. Ventrikelsyst. (31) frische Blut. i. SAR CAG :(5) AV-Angoim (bds.) Versorgung A.cer.post.li.

(x) = x Tage nach Blutung ; SAB - Gradeinteilung nach HUNT u. HESS (1968)

Forts. Tab 1

FALL	ALTER	DIAGNOSE	AUFNAHMEBEFUND	VERLAUF	OP. EINGRIFFE	NEURORADIOLOGISCHE BEFUNDE
5 H.H.	49 J.	SAB Grad III b. Basilariskopf- Aneurysma	Sopor, Meningismus Babinski bds.pos.	• Besserung des Zustands i.wenigen Tagen • psychomot.Verlangsamung.	(1) ext. Ventrikeldrain. (15) ventr.-periton. Shunt (37) An.-Clippung	CCT : (1) Blut i. bas. Zist. Ventrikel frei (20) mittelgr.Erweit. Ventrikelsyst. CAG : +VAG (bds.) (3) Basilariskopfaneurysma
6 K.R.	59 J.	SAB Grad II m:Rezidivblut. b. A.com.ant.- Aneurysma	wach, voll orientiert, keine Herdneurologie Kopfschmerz	(7) postop. Stupor Hemiplegie re (13) akute Verschlechterung Koma (46) Ventrikulitis • Bewußtseinszust. gleichbl.,ger. Rb d. spast.Par.	(7) An.-Clippung (38) ventr.-periton. Shunt	CCT : (7) Stammganglienblut. li (33) frisches Blut i. bas. Zist., Ventrikeleinbruch CAG : (3) breitbasiges An. d. R.com.ant. (bds.) (7) hochgrad. Vs (A.cer.ant.) (33) mass. Vs verblieb.Gefäßmissbildungsanteil
7 H.K.	56 J.	SAB Grad III m. intracerebr. Blutung b. R.com.ant.- Aneurysma	Somnolenz Meningismus keine Herdneurologie	• zunehmendes Eintrüben, Delir (36) Koma,Bulbärhirnsyndrom verstorben	(17) ext. Ventrikeldrain. (29) ventr.-periton. Shunt	CCT : (2) Massenblut. li-frontobas., subdurale Ausbreitg., Obtur. Seitenventr. li (36) Nachblut. intracerebr. CAG :(21) An. d. R. com.ant. (bds.)
8 K.W.	29 J.	SAB Grad III m. Kleinhirnblut. b. AV-Angiom	Somnolenz keine Herdneurologie	• schwankende Bewußtseinslage • rez. Pneumonien (56)Entlassung beschwerdefrei	(1) ext. Ventrikeldrain. (2) Ausräumg. d. intracerebell. Hämatoms Angiomentfernung	CCT : (0) Hyperdense Zone i.d. hint. Schädelgrube Blut im SAR

Forts. Tab 1

FALL	ALTER	DIAGNOSE	AUFNAHMEBEFUND	VERLAUF	OP. EINGRIFFE	NEURORADIOLOGISCHE BEFUNDE
9 S.H.	51 J.	Hirnstammblut. b. art. Hypertonie	Bulbärhirnsyndrom	• leichte Besserung: Strecksynerg. auf Schmerzreiz • dann Verschlechterg.	(2) Ausräumg. d. Blut. ext. Ventrikeldrain.	CCT : (2) Blut. zw. bd. Kleinhirnhemisphären b. i. IV.Ventr. (3) Dichtemind. OP-gebiet Blut. entfernt
10 K.Z.	48 J.	SAB Grad II ohne Aneurysmanachweis	voll orientiert, Meningismus, Kopfschmerz	rasche Restitutio	ø	CCT : (5) keine Blut. i .inn. u. äuß. Liquorräumen erkennbar CAG : (6) keine Gefäßmissbildung erkennbar! +VAG (bds,)
11 W.S.	73 J.	Herz/Kreislaufversagen (blut. Lumballiquor unklar. Genese)	Kopfschmerz, Sehstörungen Wortfindungsstrg. außer Hypästhesie re Finger keine path. neurolog. Befunde	• organ. Psychosyndrom • hypertens. Krisen • Rhythmusstrg. (25) verstorben	(3) LP mit xanthochrom. Liquor	CCT : (18) kein Blutnachweis CAG : (8) kein sicherer Hinweis auf Gefäßmissbildung (bds.)
12 J.B.	73 J.	multiple intracerebrale Massenblutngen	Stupor, armbetonte Hemiparese re	• zunehmendes Eintrüben Koma (13) zentrales Kreislaufversagen	ø	CCT : (0) ausgedehnte Verkalkgn., Blut. hochparietal li (13) Nachweis zusätzl. Blutungsherde CAG : (7) kein Hinweis auf Gefäßmissbildungen (bds.)

IV. TABELLARISCHE ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE (Tab. 2)

F.	Tg.n.Bl.	VL/LL	Zellen/3	Protein mg/dl	Ery/3	c_{Hb} HL	HR	X_{vis}	XI	$\%_{XI}$ Hb	c_{Hb} µM	% Hb	c_{MHb} µM	% MHb	c_{Bil} µM	c_{Bil}/c_{Hb}
1	1	VL	560	240	280 000	233	0.42	1+	0.210	54	0.97	35	0.14	14.5	1.8	1.9
	2	VL	320	91	450 000	358	1.00	1+	0.80	68	3.57	49	0.0	0.0	3.7	1.03
	3	VL	–	–	107 000	104	5.2	2+	1.09	71	5.37	51	0.06	1.2	5.2	0.97
	5	VL	–	–	33 000	21	107	2+	3.38	93	22.3	83	2.3	10.4	4.7	0.21
	8	VL	208	142	10 000	6,4	502	2+	4.67	96	32.2	87	1.6	4.9	4.9	0.15
	9	VL	84	141	5 900	3.7	677	2+	3.87	91	25.0	79	1.7	6.8	6.8	0.27
	10	VL	–	–	6 100	4.2	733	2+	5.06	91	30.8	80	5.1	16.5	7.8	0.25
	10	LL	268	266	12 500	10.0	356	2+	4.20	83	35.6	88	13.6	38.3	4.7	0.13
	11	VL	–	–	1 150	0.7	2314	2+	2.17	93	16.2	86	6,7	41.2	2.6	0.16
	13	VL	14	58	1 360	0.7	1414	2+	1.43	89	9.9	85	4.0	40.5	1.8	0.18
	14	VL	–	–	6 500	4.0	162	2+	1.06	72	6.5	54	3.3	51.3	5.6	0.86
	15	VL	874	–	2 270	1.4	348	1+	0.87	85	5.4	74	1.6	29.1	1.9	0.35
	2	VL														
2	7	VL	60	276	347 000	198	28	3+	7.70	96	54.7	90	11.3	20.7	6.3	0.12
	9	VL	568	254	37 000	21.0	258	3+	7.31	99	54.1	95	14.3	26.5	3.1	0.06
	11	VL	204	210	20 800	12.4	382	3+	6.44	100	47.4	93	14.2	30.0	3.7	0.08
	13	VL	–	–	5 240	3.4	630	2+	2.94	95	21.6	85	7.2	33.2	3.8	0.18
	15	VL	23	57	1 300	0.6	1508	2+	1.45	86	9.5	77	4.0	42.1	2.8	0.29
	16	VL	15	40	424	0.2	3906	1+	1.01	86	6.3	73	2.2	35.2	2.3	0.37
	18	VL	9	27	191	0.1	2808	1+	0.63	80	3.7	71	1.3	36.7	1.5	0.41
3	3	LL	72	34	99 000	62.2	0.9	1+	0.347	24	0.58	17	0.03	5.9	2.8	4.8
	11	VL	8	34	17 460	10.0	1.0	1+	0.027	89	0.10	100	0.0	0.0	0.0	0.0
	13	LL	296	65	150 800	77.7	2.1	2+	0.740	28	1.6	20	0.19	12.0	6.2	3.9
	14	VL	–	15	11 800	6.4	49	2+	0.598	77	3.1	64	0.53	17.0	1.7	0.56
	18	VL	250	20	1 840	1.2	133	1+	0.347	68	1.56	55	0.23	14.6	1.2	0.82
	20	VL	118	16	3 360	1.7	110	1+	0.374	74	1.83	63	0.27	14.5	1.1	0.59
	22	VL	186	120	6 280	3.9	34	1+	0.320	78	1.34	64	0.24	17.6	0.8	0.57
	25	VL	49 000	240	10 160	25.9	26	1+	1.26	74	6.84	60	0.25	3.7	4.6	0.67
	33	VL	536	102	20	0.12	3.1	1+	0.134	34	0.37	23	0.20	17.0	1.2	3.3
11	4	LL	240	56	19 090	9.0	2.2	1+	0.306	6	0.2	10	0.1	50.9	1.8	9.0
	6	LL	–	–	292	0.1	200	1+	0.205	14	0.2	6	0.1	38.2	3.2	16.0
12	6	LL	2 300	150	26 200	11.7	156	2+	2.99	81	18.2	71	3.97	21.8	7.4	0.41

Forts. Tab.2

F.	Tg.n.Bl.	VL/LL	Zellen/3	Protein mg/dl	Ery/3	c_{Hb} HL	HR	X_{vis}	XI	%XI Hb	c_{Hb} uM	% Hb	c_{MHb} uM	% MHb	c_{Bil} uM	c_{Bil}/c_{Hb}
4	5	VL	960	79	137 600	90.7	3.0	2+	0.820	44	2.70	33	0.34	12.7	5.5	2.0
	7	VL	454	49	73 400	53.7	6.6	2+	0.810	60	3.50	47	0.58	16.5	3.9	1.1
	8	VL	144	36	48 800	23	21.6	2+	0.880	82	4.9	68	0.51	10.5	2.3	0.47
	8	LL	–	–	665 000	122	13.9	3+	3.19	59	17.0	57	1.3	7.4	13.0	0.76
	12	VL	20	29	61 400	35	15.4	2+	1.13	66	5.4	52	0.6	11.4	4.9	0.91
	14	VL	232	161	24 800	14	10.1	2+	0.64	25	1.4	19	0.23	16.6	5.9	4.2
	16	VL	1 800	–	167 200	116	8.4	2+	1.69	77	9.8	64	2.2	22.8	5.6	0.57
	19	VL	228	310	54 200	26	405	3+	13.9	100	104.2	94	37.2	35.7	6.3	0.06
	19	LL	840	450	190 000	161	81	3+	16.8	98	130.3	92	51.7	39.7	11.9	0.09
	22	VL	400	–	9 000	5.5	2831	3+	19.5	100	155.7	97	73.8	47.4	4.5	0.03
	25	VL	30	–	5 600	3.4	2724	3+	11.5	100	92.6	98	45.3	48.9	1.4	0.02
5	2	VL	46	14	40 800	22.5	1.6	Ø	0.07.	75	0.35	92	0.01	1.8	0.03	0.09
	3	VL	–	–	111 600	75.7	0.3	Ø	0.11	39	0.22	26	0.0	0.0	0.64	2.9
	8	VL	–	–	12 000	7.9	13.3	Ø	0.17	82	1.05	81	0.11	10.9	0.24	0.23
	10	VL	50	10	9 880	4.8	50.4	1+	0.54	65	2.42	50	0.5	21.0	2.4	0.99
6	13 (Rbl)	VL	496	97	17 080	9.6	205	2+	2.46	98	19.6	89	3.6	18.6	2.3	0.12
	19	VL	–	–	613	0.5	2149	2+	1.52	92	10.1	80	1.9	19.2	2.5	0.25
	19	LL	24	375	128	0.1	1429	2+	0.79	0.2	1.0	9	0.45	45.5	9.9	9.9
7	19	VL	20	36	1 060	0.5	44	1+	0.10	46	0.2	29	0.02	9.4	0.48	2.4
	22	VL	–	11	756	0.3	156	1+	0.09	75	0.4	98	0.03	6.9	0.01	0.02
	25	VL	2	10	1 060	0.5	46	1+	0.06	68	0.2	100	0.03	12.3	0.0	Ø
8	1	VL	–	–	577	0.3	36	Ø	0.03	100	0.12	100	0.12	100	0.0	Ø
	2	VL	574	30	327	0.2	0	Ø	0.00	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	Ø
	9	VL	–	–	208	0.1	2872	1+	0.593	79	3.2	68	0.52	16.5	1.5	0.47
9	6	VL	4	13	8 360	4.7	41	Ø	0.314	91	1.9	86	0.44	23.2	0.3	0.16
	8	VL	2	8	1 800	0.6	246	Ø	0.264	86	1.5	80	0.44	29.1	0.4	0.25
10	4	LL	737	74	1 097 100	535	0.9	2+	1.17	57	4.7	42	0.49	10.4	6.5	1.4
	7	LL	1 856	44	83 400	48	7.5	2+	0.78	65	3.6	53	0.42	11.6	3.2	0.9
	18	LL	260	–	77	0.1	0	Ø	0.064	13	0.0	0	0.0	0.0	0.69	Ø

V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Vergleich der Berechnungsmöglichkeiten zur quantitativen Pigmentbestimmung

In Abb. 2 sind die nach KRONHOLM und LINTRUP (1960), v.d. MEULEN (1966) und FLEMING und WOOLF (1964) berechneten Hämoglobinkonzentrationen einander gegenübergestellt: Die nach KRONHOLM/LINTRUP berechneten Hämoglobinkonzentrationen liegen höher als die entsprechenden Werte nach v.d. MEULEN und FLEMING/WOOLF. Diese Differenz fällt besonders in Konzentrationsbereichen über 5 µM auf; bei kleineren Werten machen sich die Unterschiede nicht so deutlich bemerkbar. Der Konzentrationsunterschied zwischen den Werten nach v.d. MEULEN und denen nach KRONHOLM/LINTRUP ist geringer.

Abb. 3 zeigt das Verhältnis von Bilirubin zu Hämoglobin, nach drei Methoden berechnet.
Die Quotienten nach v.d. MEULEN sind deutlich kleiner als die nach KRONHOLM/LINTRUP. Das liegt offenbar daran, daß das Bilirubin - vor allem bei sehr hohen Hämoglobinkonzentrationen - bei der Berechnung nur wenig Gewicht hat. Demgegenüber sind bei FLEMING/WOOLF die Bilirubinkonzentrationen vor allem bei sehr hohen und niedrigen Hämoglobinspiegeln relativ hoch. Das Verhältnis von Bilirubin zu Hämoglobin hat daher einen - bei kleinen Hämoglobinwerten deutlich - niedrigeren Wert als nach KRONHOLM/LINTRUP.

Der Methämoglobinanteil am Gesamthämoglobin läßt sich sowohl nach KRONHOLM/LINTRUP als auch nach FLEMING/WOOLF berechnen. Wie Abb. 4 zeigt, sind nach FLEMING/WOOLF zumeist nur geringe Anteile (0 - 7%) Methämoglobin vorhanden. Zu den Ergebnissen von KRONHOLM/LINTRUP ist keine Beziehung ersichtlich. Man muß annehmen, daß aufgrund des geringen Absorptionskoeffizienten bei

der benutzten Wellenlänge der Fehler bei geringen Extinktionswerten groß ist. Dazu tragen auch mitabsorbierende Proteinmengen bei, die nicht berücksichtigt werden.

In dieser Arbeit wird für die Berechnung der Pigmentkonzentrationen die Methode nach KRONHOLM/LINTRUP verwendet, da sie aufgrund des Vergleichs die besten Ergebnisse erwarten läßt.

Der Xanthochromieindex und dessen hämoglobin- bzw. bilirubinbedingte Absorptionsanteile wurden nach v.d. MEULEN bestimmt.

Abb. 2

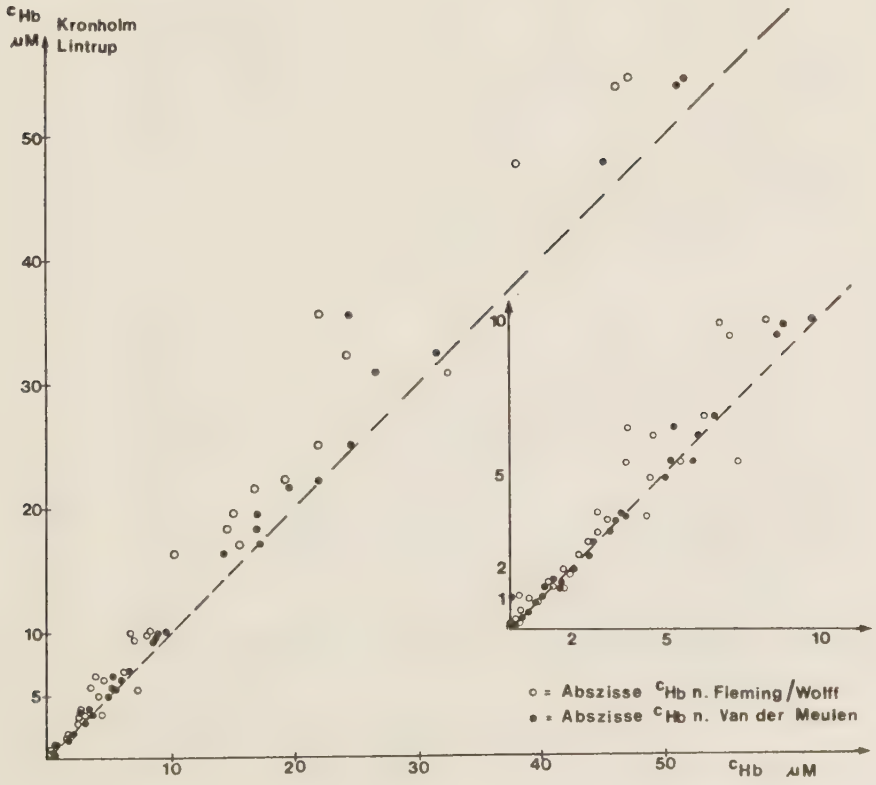


Abb. 3

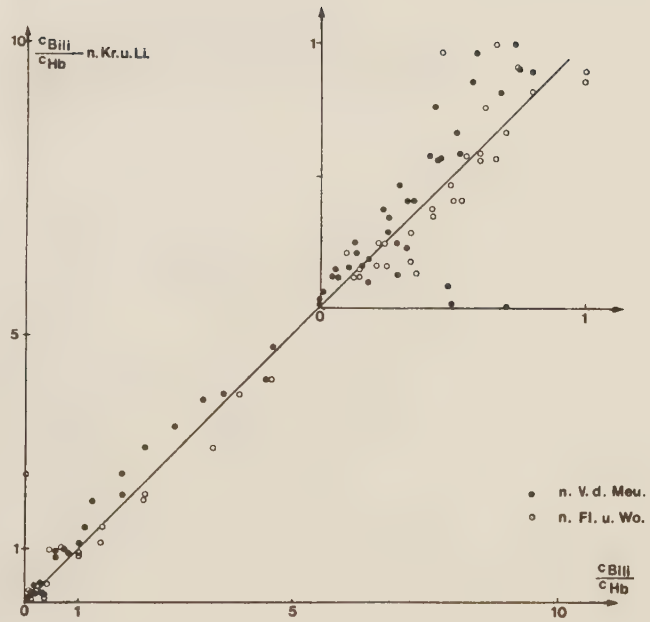
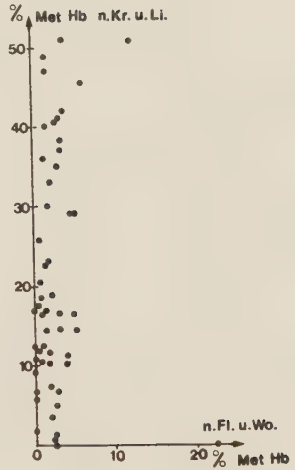

10
$\frac{c_{Billi}}{c_{Hb}}$ n. Kr. u. Li.
5
1
0
1
5
10
1
0
1
n. V. d. Meu.
n. Fl. u. Wo.
$\frac{c_{Billi}}{c_{Hb}}$

Abb. 4


%
Met Hb n. Kr. u. Li.
50
40
30
20
10
0
10
20 % Met Hb
n. Fl. u. Wo.

2. Zum Pigmentverlauf einzelner Patienten

Zu Fall 1 (Abb. 5)

Nach der Ruptur eines Aneurysmas der A. communicans ant. mit Ventrikeleinbruch steigt bei stetig fallenden Erythrozytenkonzentrationen das Hämoglobin bis zu einem ersten Maximum am achten Tag rasch an.
Zum Zeitpunkt eines angiographisch gesicherten masssiven Vasospasmus erfolgt erneut eine deutliche Zunahme der Hämoglobinkonzentration. Gleichzeitig findet man die höchsten Bilirubinspiegel des Beobachtungszeitraums. Alle Pigmente fallen nach einer am gleichen Tag durchgeführten extra-intracraniellen Bypass-Operation weiterhin ab.
Am Tag des Vasospasmus zeigt das CCT eine weitgehende Resorption der Blutung und eine Infarktzone im Bereich einer A.cerebri anterior. Klinisch entwickelt der Patient akut eine Hemiparese und eine Aphasie.
Am dritten postoperativen Tag nimmt das Bilirubin wieder deutlich zu, gleichzeitig steigen auch die Erythrozyten. Zur selben Zeit trübt der Patient zunehmend ein und wird komatös.

Zu Fall 2 (Abb. 6)

Bereits sieben Tage nach der Ruptur eines supraclinoidalen Carotisaneurysmas ist eine maximal hohe Hämoglobinkonzentration festzustellen, die im Verlauf der nächsten vier Tage nur langsam, dann jedoch schnell abfällt. Da die Erythrozyten - im Vergleich zu einem Vorwert - noch bis zum siebten Tag ansteigen, ist an eine protrahierte Blutung oder Reblutung zu denken. Dadurch fänden die anhaltend hohen Hämoglobinspiegel eine Erklärung.
Ohne zeitliche Verzögerung, sondern zugleich mit dem Erythrozyten- und Hämoglobinmaximum ist auch der höchste Bilirubinspiegel vorhanden. Das Bilirubin fällt nach einer zwischenzeitlichen leichten Zunahme im Laufe von ca. drei Wochen ab.

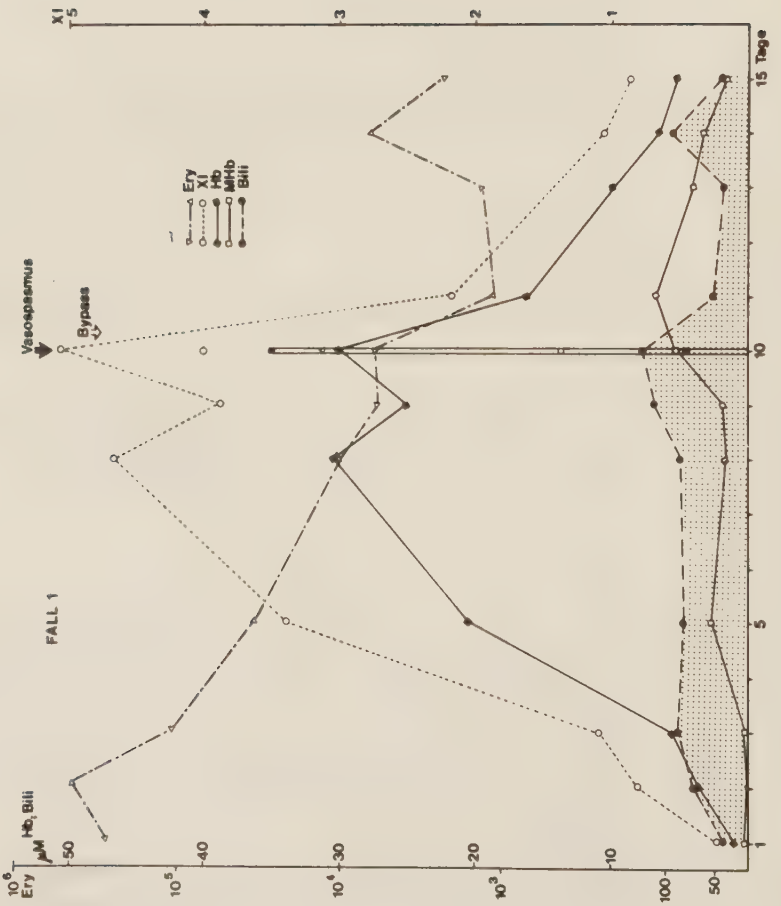

FALL 1
Vasospasmus
Bypass
Ery
XI
Hb
MHb
Bili
1
10^6 Ery
Hb, Bili
µM
XI
15 Tage

Abb. 5

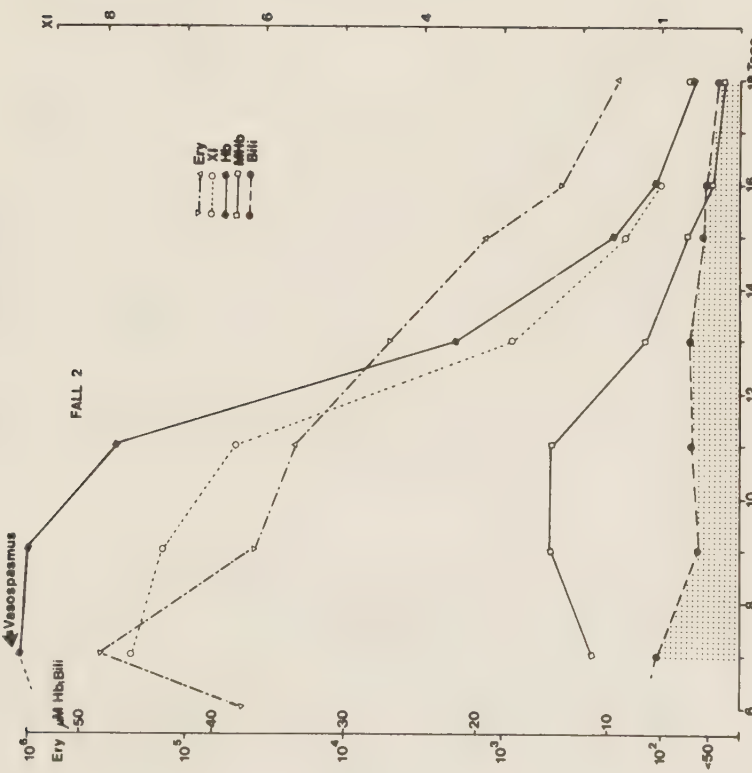


Abb. 6

Klinisch konnte um den siebten Tag nach der Blutung ein Vasospasmus diagnostiziert werden. Es entstand eine vorübergehende Hemiparese mit guter Rückbildungstendenz. Mit dem Abnehmen des Bilirubins und des Hämoglobins bessert sich der Zustand des Patienten zunehmend.
Einen Tag nach der SAB ist im CCT eine massive Blutung mit Tamponade der basalen Zisternen zu sehen. Obwohl wenige Tage später im Ventrikelliquor ein sehr hoher Erythrozytengehalt festgestellt wird, war computertomographisch kein Blutnachweis im Ventrikelsystem möglich.
Hier wäre eine asymptomatische Nachblutung mit gleichzeitigem Ventrikeleinbruch denkbar. Bluthaltiger ventrikulärer Liquor kann jedoch auch bei Zirkulationsstörungen entstehen, die in unterschiedlichem Ausmaß im akuten Stadium einer SAB fast immer vorhanden sind. In einem Prozentsatz von ca. 20% treten sogar schwere Störungen auf, die zum Beispiel durch Radioisotopenzisternographie darstellbar sind. Bei solchen ist eine intraventrikuläre Aktivität durch andauernden Reflux in die Ventrikel nachweisbar (DÓCZI 1983). Auch in diesem Fall lag bereits zu Beginn eine hydrocephale Erweiterung des Ventrikelsystems vor. Eine Rückdiffusion von Erythrozyten und Hämoglobin wäre also möglich. Unter Umständen trägt der Druckausgleich über die externe Drainage dazu bei.

Zu Fall 3 (Abb. 7)

Nach einer Reblutung am zehnten posthämorrhagischen Tag aufgrund eines infraclinoidalen Carotisaneurysmas treten erstmals Blut und Blutfarbstoffe in den Ventrikeln auf. Ein drei Tage nach der Erstblutung abgenommener Lumballiquor zeigt nur gering erhöhte Hämoglobinkonzentrationen bei ausgesprochen hohen Bilirubinwerten. Insgesamt höhere Konzentrationen und ein ebenfalls deutliches Überwiegen des Bilirubins zeigt eine zweite lumbale Probe, die im gleichen zeitlichen Abstand zum Blutungsrezidiv abgenommen wurde.

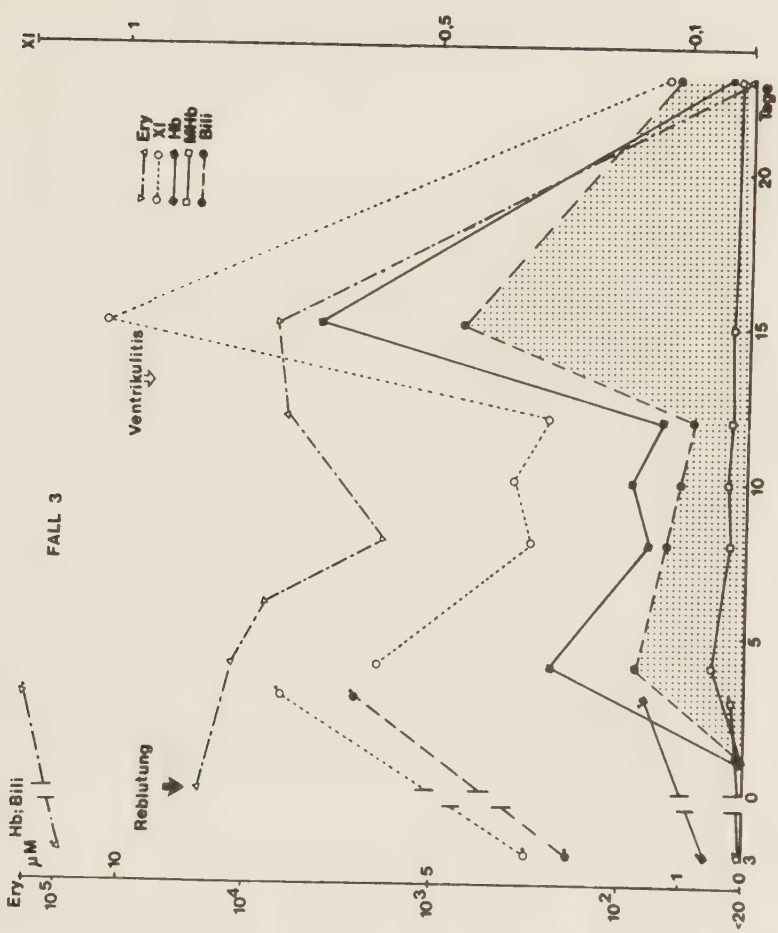

Ery
Hb; Bili
µM
FALL 3
Reblutung
Ventrikulitis
Ery
Xl
Hb
Met-Hb
Bili
Xl
Tage

Abb. 7

Im ventrikulären Liquor wird ein Hämoglobinmaximum schon am vierten Tag nach der SAB erreicht. Nach einem kontinuierlichen Abfall erreicht das Hämoglobin zum Zeitpunkt einer Ventrikulitis eine doppelt so hohe Konzentration als zu Beginn.
Beide Pigmente steigen ohne zeitliche Verzögerung parallel zu den Erythrozyten an. Dies könnte erklärt werden durch eine, im Rahmen von entzündungsbedingten Milieuveränderungen besonders ausgeprägte Hämolyse, sowie durch einen beschleunigten Hämoglobinabbau.

Zu Fall 4 (Abb. 8)

Nach der Ruptur eines arteriovenösen Angioms im Kleinhirnbrückenwinkel zeigt sich im CCT neben einer Tamponade der basalen Zisternen ein Einbruch in das Hinterhorn eines Seitenventrikels. Im Liquor sind die Erythrozyten nur mäßig vermehrt und nehmen gleichmäßig ab. Gleichzeitig steigt der Hämoglobinspiegel und erreicht nach ca. zehn bis zwölf Tagen ein Maximum. Nach einer Reblutung und dem Auswechseln der Ventrikeldrainage mit jeweils deutlicher Zunahme der roten Blutkörperchen folgt mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. drei Tagen auch eine massive Zunahme des Hämoglobins.
Bilirubin fällt nach initial hohen Werten kurzfristig ab. Um den neunten/zehnten Tag ist wieder ein progredientes Ansteigen der Konzentration zu beobachten. Es folgt ein Plateau mit kontinuierlich hohen Werten über einen Zeitraum von mehr als einer Woche.
Nach drei Wochen nehmen alle Pigmente wieder ab. Während dieses Zeitraumes verschlechtern sich sowohl die Bewußtseinslage als auch das Allgemeinbefinden des Patienten zunehmend. Zusätzlich treten als Komplikation neben einem Hydrocephalus internus und dem Blutungsrezidiv eine Bronchopneumonie sowie eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt auf.

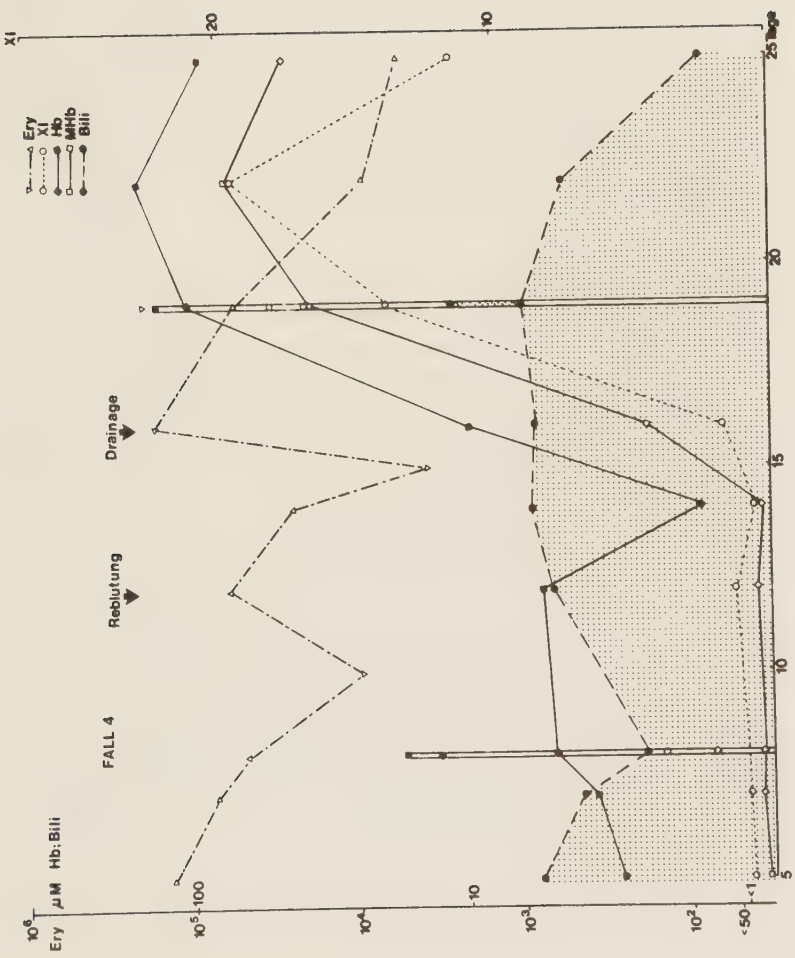

Ery
µM Hb:Bili
FALL 4
Reblutung
Drainage
Ery
Xl
Hb
MHb
Bili
Xl
Tage

Abb. 8

Zu Fall 5 (Abb. 9)

Im CCT findet sich nach der Ruptur eines angiographisch nachgewiesenen Basilariskopfaneurysmas nur Blut in den basalen Zisternen. Erst nach ca. drei Tagen erreichen die Erythrozytenkonzentrationen intraventrikulär ihr Maximum. Hier sind offenbar die oben angesprochenen Liquorzirkulationsverhältnisse auch von Bedeutung.
Hämoglobin ist nur in geringer Konzentration vorhanden. Es nimmt langsam gegen den zehnten posthämorrhagischen Tag hin zu. Bilirubin ist zu diesem Zeitpunkt vermehrt nachweisbar.
Der klinische Verlauf gestaltet sich komplikationslos; eine Besserung tritt bereits nach wenigen Tagen ein.

Zu Fall 6 (Abb. 9)

Vier Tage nach Clippung eines Aneurysmas des R. communicans ant. tritt eine massive Nachblutung in den basalen Zisternen und in dem Ventrikelsystem auf. Angiographisch wird zu diesem Zeitpunkt erneut ein schon sieben Tage nach der Erstblutung beobachteter hochgradiger Vasospasmus der A. cerebri ant. links festgestellt. Dieser besteht also besonders lange und ist wahrscheinlich auch noch in unserem Beobachtungszeitraum vorhanden.
Bei niedrigen und innerhalb von einer Woche weiter deutlich abfallenden Erythrozytenzahlen enthält der ventrikuläre Liquor ausgesprochen hohe Hämoglobinkonzentrationen, die innerhalb von sechs Tagen wieder auf etwa die Hälfte absinken. Man muß hier berücksichtigen, daß trotzdem fast drei Wochen nach der Reblutung noch immer relativ viel Hämoglobin vorhanden ist. Das Bilirubin ist im Verhältnis zum Hämoglobin kaum erhöht und bleibt auch weitgehend konstant.
Klinisch besteht zur gleichen Zeit eine Ventrikulitis; der neurologische Befund ändert sich nicht.

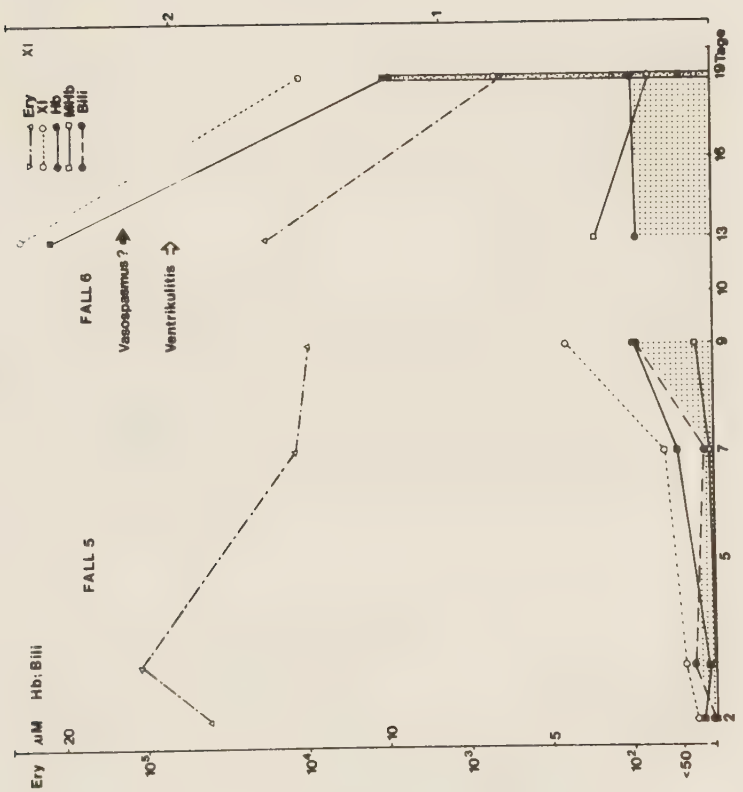

Ery
XI
Hb
MetHb
Bili
FALL 5
FALL 6
Vasospasmus ?
Ventrikulitis
Tage

Abb. 9

Zu Fall 7 (Abb. 10)

Die Ruptur eines Aneurysmas der A. communicans ant. erfolgte in das benachbarte Gewebe, so daß im CCT eine Massenblutung im linken Frontalhirn mit Obturation der rostralen Seitenventrikel sichtbar ist.
Am 17. Tag nach der Blutung sind nur noch wenig Erythrozyten intraventrikulär vorhanden. Sie werden in der Folge noch weniger und halten sich dann etwa eine Woche auf konstant niedrigem Niveau.
Es treten nur geringe, vorübergehend etwas ansteigende Hämoglobinmengen auf. Bilirubin fällt zunehmend ab und ist nur bis zum 22. Tag nach dem Blutungsereignis nachweisbar.
Das klinische Bild zeigt im Beobachtungszeitraum keine Änderung.

Zu Fall 8 (Abb. 10)

Es handelt sich hier um eine intracerebelläre Blutung nach Ruptur eines Angioms in der rechten Kleinhirnhemisphäre. Im Ventrikelliquor sind zunächst nur geringste Mengen an Hämoglobin (als Methämoglobin) vorhanden. Erst nach operativem Ausräumen des Hämatoms steigen bei weiter abfallenden Erythrozyten sowohl Hämoglobin wie Bilirubin deutlich an. Möglicherweise finden diese Pigmente erst allmählich aus einem abgekapselten Hämatom einen Weg in das Ventrikelsystem.

Zu Fall 9 (Abb. 10)

Nach einer Hirnstammblutung wird eine bis in den IV.Ventrikel reichende Blutung in der hinteren Schädelgrube festgestellt und operativ entfernt.
Zwischen dem vierten und sechsten postoperativen Tag nimmt das Hämoglobin ab und das Bilirubin etwas zu.
Klinisch tritt eine leichte Besserung des äußerst schlechten Zustands ein.

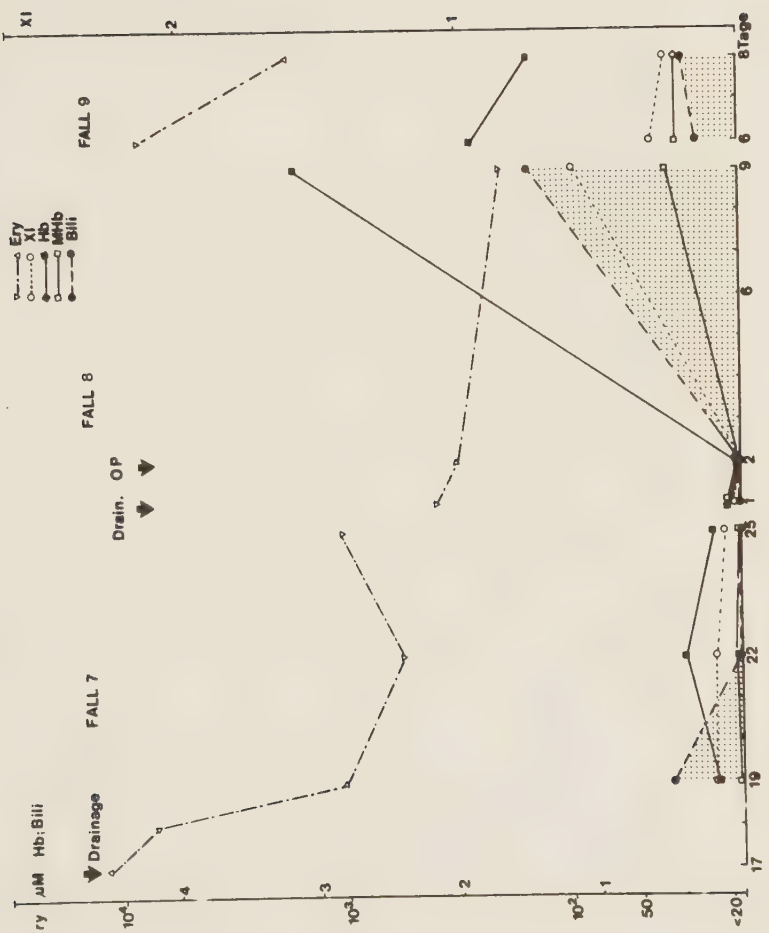

Ery
µM Hb:Bili
Drainage
FALL 7
FALL 8
Drain. OP
FALL 9
Ery
Xl
Hb
MHb
Bili
Xl
8Tage
17
19
22
23
2
6
9
6
8Tage

Abb. 10

Zu Fall 10 (Abb. 11)

Aufgrund des klinischen Bildes kann zwar eine SAB diagnostiziert, angiographisch jedoch kein Aneurysma nachgewiesen werden.
Obwohl im CCT kein Blut in den inneren und äußeren Liquorräumen erkennbar ist, werden im lumbalen Liquor initial außergewöhnlich hohe Erythrozytenkonzentrationen von über $10^6/mm^3$ gefunden. Bereits am vierten Tag herrscht das Bilirubin vor. Im weiteren Verlauf sinken Hämoglobin und Bilirubin in einander entsprechenden Konzentrationen innerhalb der nächsten 14 Tage ab.
Der relativ raschen Klärung des Liquors entspricht die schnelle und komplikationslose Rückbildung der Beschwerden.

Zu Fall 11 (Abb. 11)

Vier Tage nach einer aufgrund der klinischen Symptomatik vermuteten SAB ergibt eine Repunktion nur mäßig hohe Erythrozytenzahlen mit - entsprechend der Erstpunktion - erneut deutlich xanthochromem Liquor. Auffällig ist, daß zwar Bilirubin nachgewiesen werden kann, die Hämoglobinkonzentration jedoch an der unteren Nachweisgrenze liegt. Zwei Tage später sind die Erythrozyten sehr stark zurückgegangen, das Bilirubin weiter gestiegen und das Hämoglobin gleichbleibend niedrig.
Neuropathologisch konnte post mortem (aufgrund eines Kreislaufversagens) kein Hinweis für eine Blutungsquelle gefunden werden.
Demnach muß - auch in anbetracht des steilen Erythrozytenabfalls innerhalb von zwei Tagen ohne gleichzeitiges Ansteigen der Hämoglobinkonzentration - an zwei aufeinanderfolgende traumatische Punktionen gedacht werden.
Sicher wird Blut im Liquor, gleichgültig wie es hineingelangt ist, innerhalb einer gewissen Zeitspanne abgebaut. So kann auch eine artifizielle Blutbeimischung einen xanthochromen Liquor verursachen (HEIDRICH 1970), der ca. eine Woche zur Klärung braucht (FISCHER 1958, MEYER 1949). Nach FISHMAN (1980) können etwa zwei bis fünf Tage nach einer traumatischen Punktion Erythrozyten und eine Xanthochromie vorhanden sein.

Damit wäre das am vierten Tag beobachtete Bilirubin Ausdruck einer traumatischen Erstpunktion. Zwar kann der Überstand auch bei genügend hoher Serumbeimengung gelblich gefärbt sein und Bilirubin enthalten. Dies trifft hier jedoch nicht zu, denn dafür sind mehr als 10^5 Erythrozyten/mm³ nötig.
Nimmt man nun eine traumatische Repunktion mit mäßiggradiger Blutbeimischung an, so muß der Grund für den weiteren Bilirubinanstieg ohne das Auftreten von freiem Hämoglobin letztlich offenbleiben.

Zu Fall 12 (Abb. 11)

Sechs Tage nach einer cerebralen Massenblutung aufgrund einer ausgeprägten Angiopathie liegen sehr hohe Hämoglobinkonzentrationen und entsprechend hohe Bilirubinspiegel vor. Das Methämoglobin stellt nur einen kleinen Teil des gesamten Hämoglobins dar.

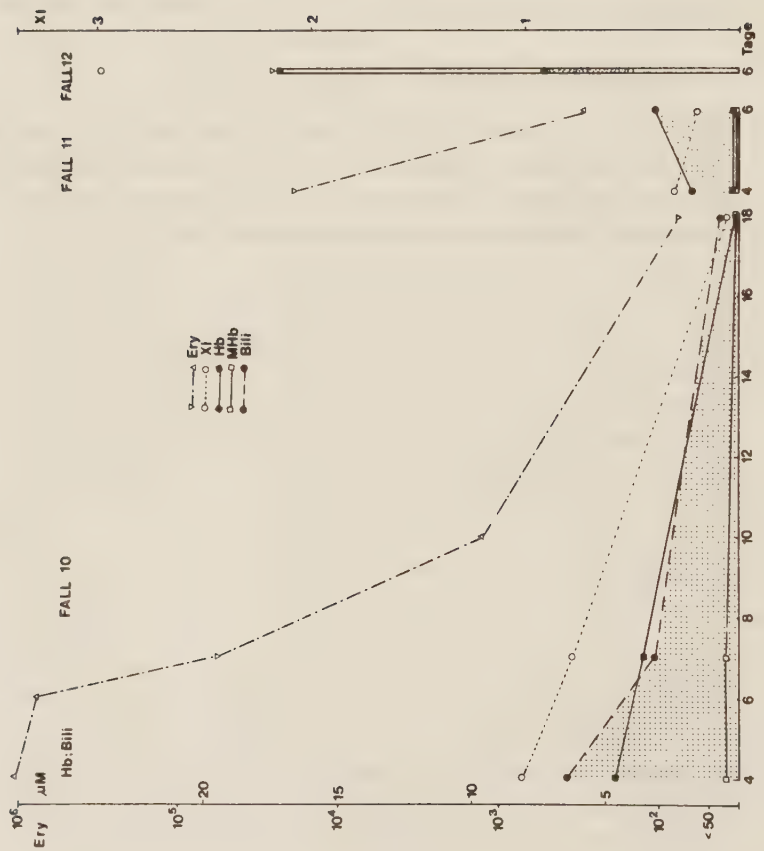


Abb. 11

3. Verbleib der Erythrozyten im SAR und Bedeutung der Hämolyse nach Ergebnissen aus der Literatur

Eine seit langem diskutierte Frage ist, welche Mechanismen an der schnellen Elimination der Erythrozyten nach dem Eindringen durch das "Leck" eines rupturierten cerebralen Gefäßes in den SAR beteiligt sind.
Mehrere Prozesse konnten tierexperimentell belegt und dargestellt werden. Der Anteil dieser verschiedenen Prozesse an einem Abbauvorgang, der äußerst effektiv zu funktionieren scheint, ist bis heute ungeklärt. Nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren zeigt sich ein zellfreier Liquor bereits zwischen dem fünften und 14. Tag nach einer subarachnoidalen Blutung (s.a. BONKE 1984)

Die zwei Eliminationsmöglichkeiten Phagozytose und Hämolyse sollen zumindest in der Frühphase der Blutresorption unbedeutend sein (SIMMONDS 1953). Da der durch die Lyse freiwerdende Erythrozyteninhalt eine Reizpleozytose bei aseptischer Meningitis bewirkt (JACKSON 1949), wäre eine bedeutende Rolle der Hämolyse nach SIMMONDS ein biologisch unerwünschter Vorgang. Die Phagozytose nimmt erst nach ca. 24 Stunden größere Ausmaße an.
Kurz nach einer Blutung ist jedoch im Tierexperiment eine rapide Verminderung der Zellzahl zu beobachten. SIMMONDS konnte keinen Anhalt für ein stärkeres Gerinnen des Blutes nach Eintritt in den SAR finden. Er nahm deshalb an, daß ein großer Anteil der Erythrozyten intakt die Meningen - möglicherweise über die Arachnoidalzotten - passiert und in den Blutstrom gelangt.
Daneben gibt es einen unbedeutenden Eliminationsweg über die tiefen cervicalen Lymphbahnen, der bei einigen Tierspezies gefunden wurde (SIMMONDS 1952 u. 1953). Diese lymphatische Absorption konnte später bei Affen nicht nachgewiesen werden und wird wahrscheinlich auch beim Menschen keine Rolle spielen.
Einen direkten Übertritt von etwa 25% einer injizierten radioaktiv markierten Erythrozytenmenge durch die Meningen in die Blutstrom-

bahn konnte auch ADAMS (1959) feststellen.
Das Übertreten von Erythrozyten in das periphere Blut ist jedoch vom hydrostatischen Druck im SAR abhängig (McQUEEN 1974).
So fand sich bei niedrigen Drucken nach intraventrikulärer Instillation von radioaktiv markierten roten Blutzellen nur ein geringer Übertritt von etwa 5% (entsprechend du PONT 1961), bei höheren Drucken jedoch eine deutlich gesteigerte Passage von etwa 13%.
Nach diesen Ergebnissen kann die meningeale Absorption nur bei Liquorzirkulationsstörungen von Bedeutung sein. Unter normalen Druckverhältnissen gelangen nur wenig intakte Zellen ins vaskuläre Kompartiment.
Wahrscheinlich lagert sich ein großer Teil der Erythrozyten in der Arachnoidea ab. Einen Tag nach einer intracisternalen Blutinjektion konnten mittels einer ventrikulospinalen Lavage nur noch 10 - 25% der Injektionsmenge wiedergewonnen werden (ADAMS 1959, McQUEEN 1974).
Diese Resultate festigen die schon 1934 von SPRONG aufgestellte Hypothese, daß die im Liquor vorhandenen Erythrozyten nur einen geringen Teil der in den SAR eingedrungenen Menge darstellen. Die meisten werden in dem Maschenwerk der Arachnoidea festgehalten oder bilden Koagel mit verklumpten Zellen (ALPERS 1945, HAMMES 1944).
Fast alle der ausgetretenen Erythrozyten im SAR zeigen während der ersten zwölf bis sechszehn Stunden noch einen frischen und intakten Zustand (HAMMES 1944, OLISCHER 1972).
Histologisch wurden erst nach 12 bis 32 Stunden Hinweise für einen bedeutsamen Abbau gesehen. In den folgenden Tagen nimmt die Lyse der Erythrozyten zu, begleitet von zellulären Reaktionen und erreicht um den siebten posthämorrhagischen Tag ihr Maximum.
Im Lumbalkanal scheinen die Erythrozyten schneller abgebaut zu werden als diejenigen, die in der Gegend des rupturierten Aneurysmas liegen. So sind zum Beispiel nach TOURTELOTTE (1964) im lumbalen Liquor bei über 80% der Patienten innerhalb von 10 bis 20 Tagen keine Erythrozyten mehr zu finden. Zu dieser Zeit sind sie aber noch in Form von kleinen Inseln mit zusammengepackten Zellen im SAR vorhanden. In diese wachsen aus Pia und Arachnoidea stammende Fasern in dünnen Bündeln

ein (ALPERS 1945).
Makrophagen wandern in die Haufen zusammengeklumpter Erythrozyten, nehmen die roten Blutzellen auf und bauen sie ab. Dabei werden Blutpigmente, vor allem Hämoglobin ins benachbarte Gewebe abgegeben. Solche zusammengepackten Erythrozyten kann man bis zu 35 Tagen nach Auftreten der Blutung finden (ALPERS).
Demnach lysieren nicht nur im Liquor frei vorhandene, sondern auch in der Arachnoidea verhaftete Zellen. Inwieweit sie anteilsmäßig zur Hämolyse beitragen und welche Rolle diese im Einzelfall spielt, läßt sich nicht bestimmen.
Alle drei Prozesse - Vermaschung und Agglutination intakter Erythrozyten im SAR, Phagozytose durch Arachnoidalzellen und die Hämolyse - dürften für die Elimination des größten Teils der korpuskulären Teilchen aus dem SAR verantwortlich sein.

4. Zeitlicher Verlauf der Hämolyse im SAR

Versuche, mit denen in vitro die Hämolyse untersucht werden soll, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. BARROWS (1955) fand nach Mischen von Blut und Liquor und Inkubation bei 37°C bereits nach einer Stunde eine beträchtliche Hämolyse, die mit der Zeit weiter zunahm.
In einem ähnlichen Versuch mit einer Inkubationsdauer von 60 Stunden wurde in den ersten zwölf Stunden eine nur mäßige Abnahme der Erythrozyten, nach 24 - 36 Stunden jedoch ein schneller Abfall festgestellt. Dabei ergab sich eine gute Korrelation zwischen der Hämolyse der Zellen und dem Anstieg der Hämoglobinkonzentration (MATTHEWS 1955).
In einem anderen Fall zeigte sich nur in Proben mit einem beträchtlichen Blutanteil nach sechs Stunden eine geringgradige Hämolyse (TOURTELOTTE 1958). Von ähnlichen Resultaten berichtet KRONHOLM (1960).
In einem in vivo Versuch entwickelt sich unabhängig von der Zeit und der vorhandenen Erythrozytenmenge in 24 Stunden eine Hämolyse von nur 0,3 bis 7% (SHUTTLEWORTH 1977).
Nach diesen Ergebnissen entwickelt sich bei einer SAB nach einer kur-

zen, aber variablen Latenzzeit zwischen 6 und 24 Stunden eine progressive Hämolyse.

Der Beginn der Hämolyse von Erythrozyten, die nach einer SAB in den Liquor gelangt sind, soll nach einigen Autoren (HEIDRICH 1970, RICHARDSON 1941, SCHALTENBRAND 1969) innerhalb von 12 bis 24 Stunden eintreten und nach drei bis vier Tagen abgeschlossen sein. Nach Angaben von anderen kann sie jedoch schon nach zwei bis vier (FISHMAN 1980, CALABRESE 1976) oder vier bis sechs Stunden (MERRITT 1937, MATTHEWS 1955, WEISE 1958, RUPPRECHT 1966) wahrnehmbar sein und das Maximum nach drei Tagen - nach McMENEMEY (1954) nach fünf Tagen - erreichen. Schon 1924 schreibt SYMONDS von einem Hämolysemaximum wenige Tage nach Eintritt der Blutung. Die sorgfältigen Studien von FROIN schon vor 80 Jahren zeigen, daß der Hämolyseprozess am neunten Tag nach der Blutung vollständig abgeschlossen oder zumindest weit fortgeschritten ist. TOURTELOTTE (1964) beobachtete in einigen Fällen 20 bis 30 Tage lang Erythrozyten im Liquor.
Nach FISCHER (1958) hängt die Destruktionsgeschwindigkeit der in den Liquor gelangten Erythrozyten stark vom osmotischen Druck der Cerebrospinalflüssigkeit ab. Sowohl FISHMAN (1980) als auch KRIEG (1979) halten einen osmotischen Unterschied zwischen Plasma und Liquor als Ursache für die schnelle Lyse für ausgeschlossen, da die Osmolarität in beiden Flüssigkeiten gleich ist. Im wesentlichen sei dafür der Mangel an Plasmaproteinen und -lipiden verantwortlich, die die Zellmembran stabilisieren. PH-Verschiebungen nach der sauren Seite durch den entzündlichen Prozess (aseptische Reizmeningitis), milieubedingte Permeabilitätsveränderungen und die Aktivität meningealer Endothelzellen sollen die Hämolyse ebenfalls fördern (FISCHER 1958 , McMENEMEY 1955). Es ist schwierig den Zeitraum zu bestimmen, in dem sich die Erythrozyten ohne Hämolyse im SAR aufhalten können, da eine fortdauernde Sickerblutung oder auch eine geringe Reblutung nie sicher ausgeschlossen werden können.
Insgesamt ist sowohl die Progredienz als auch das Ausmaß der Hämolyse abhängig von der ausgetretenen Blutmenge, die zum Beispiel von der Dauer und Geschwindigkeit der Blutung sowie der Größe des Lecks abhängt, und den Verteilungsmöglichkeiten der Erythrozyten, die bedingt

sind zum Beispiel durch die Lokalisation der Blutung, die Liquorzirkulation, die Hämatombildung und die Ablagerung in der Arachnoidea.

Unter dem Vorbehalt, daß nicht alle Erythrozyten durch Hämolyse eliminiert werden und sicher ein Fließgleichgewicht zwischen der Freisetzung des Hämoglobins und dem weiteren Abbau herrscht, kann als Maß für die Hämolyse und besonders deren Verlauf der Quotient aus Hämoglobinkonzentration im Überstand und der Erythrozytenkonzentration dienen. Dabei kann an die Stelle der Erythrozytenzahl die Hämoglobinmenge des Hämolysats treten (siehe Methoden II, und BONKE 1984).

Abb. 12 zeigt diesen Parameter, die sogenannte Hämolyserate aller Patienten, wobei für Fall 3,6 und 7 die Reblutung bzw. das Legen einer Ventrikeldrainage als neuer Nullpunkt definiert ist.
Kurz nach der Blutung ist die Zunahme dieses Quotienten am steilsten. Dies ist - nachdem die Erythrozyten ihr Maximum (innerhalb von ca.24h nach CABANNES 1968 , FISHMAN 1980) erreicht haben - auf deren rapide Abnahme durch Adhäsion im subarachnoidalen Maschenwerk zurückzuführen. Durchschnittlich steigt der Quotient um das vierfache pro Tag. Gegen den Zeitpunkt der maximal erreichten Hämoglobinkonzentration wächst er schwächer. Da das Hämoglobin dann langsamer abnimmt als die Erythrozyten nimmt der Quotient erneut zu.
Reblutungen machen sich wieder durch einen deutlichen Abfall bemerkbar (Fall 4).
Fall 3 ist dagegen ein Beispiel für ein deutlich verzögertes Absinken bei bereits kleiner werdenden Werten, da fast parallel zur Erythrozytenzunahme - wohl durch vermehrte Hämolyse im Rahmen der Ventrikulitis - die Hämoglobinmengen ebenfalls ansteigen.
In den Fällen 1,2 und 8 sind besonders die hohen Quotienten auffällig, die innerhalb von 8 bis 11 Tagen nach der Blutung auftreten. Hier muß man eine besonders ausgeprägte Hämolyse annehmen. Ein Vergleich der initialen Erythrozytenzahlen mit den im Verlauf erreichten maximalen Hämoglobinkonzentrationen zeigt gerade bei diesen Patienten besonders hohe Pigmentspiegel. Fall 1 und Fall 2 sind Patienten nach einer SAB, während bei Fall 8 eine ausgedehnte Parenchymschädigung durch ein intracerebelläres Hämatom vorlag.

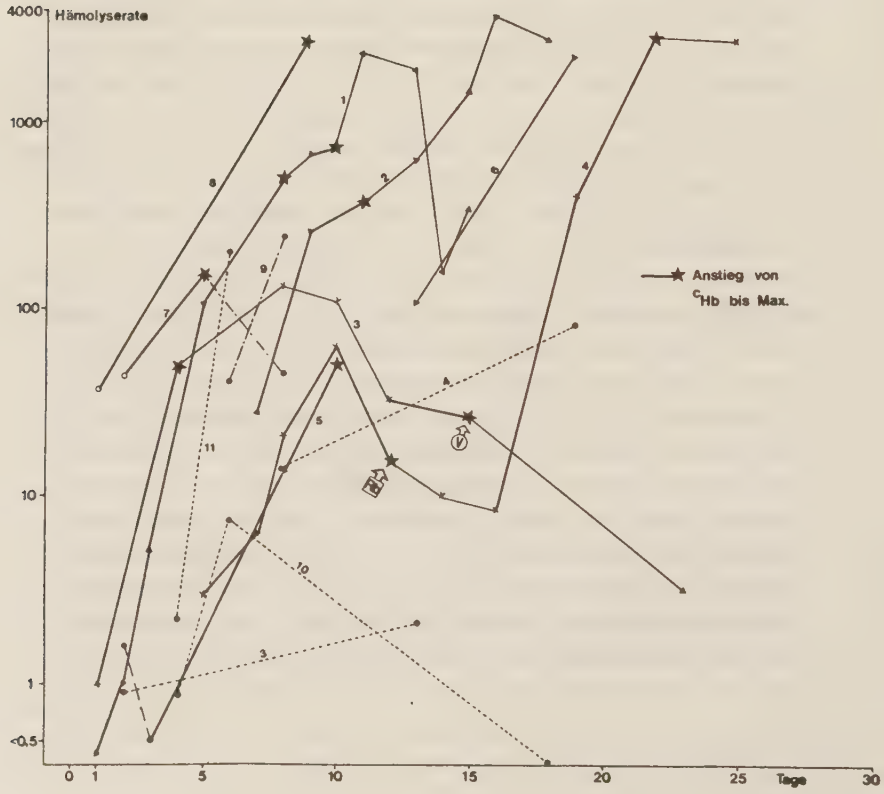
Möglicherweise aufgrund einer Hämoglobinfreisetzung aus diesem Hämatom zeigt Fall 8 bereits am Tag nach der Blutung eine hohe Hämolyserate.

Andererseits nimmt im Fall 5 die Hämolyserate zunächst ab, da die Erythrozyten erst spät - nach drei Tagen - einen Maximalwert erreichen. Mit deren Abnahme und dem Ingangkommen der Hämolyse steigt auch die Hämolyserate.

Die höchsten Werte bei gleichzeitig hohen Hämoglobinkonzentrationen zeigen Fall 1, der am zehnten Tag einen Vasospasmus entwickelt, sowie Fall 2 nach einer Reblutung am zwölften Tag.

Das Maximum der Hämolyse liegt bei den untersuchten Fällen um den dritten Tag und stimmt mit dem in der Literatur angegebenen Zeitraum überein.

Abb. 12

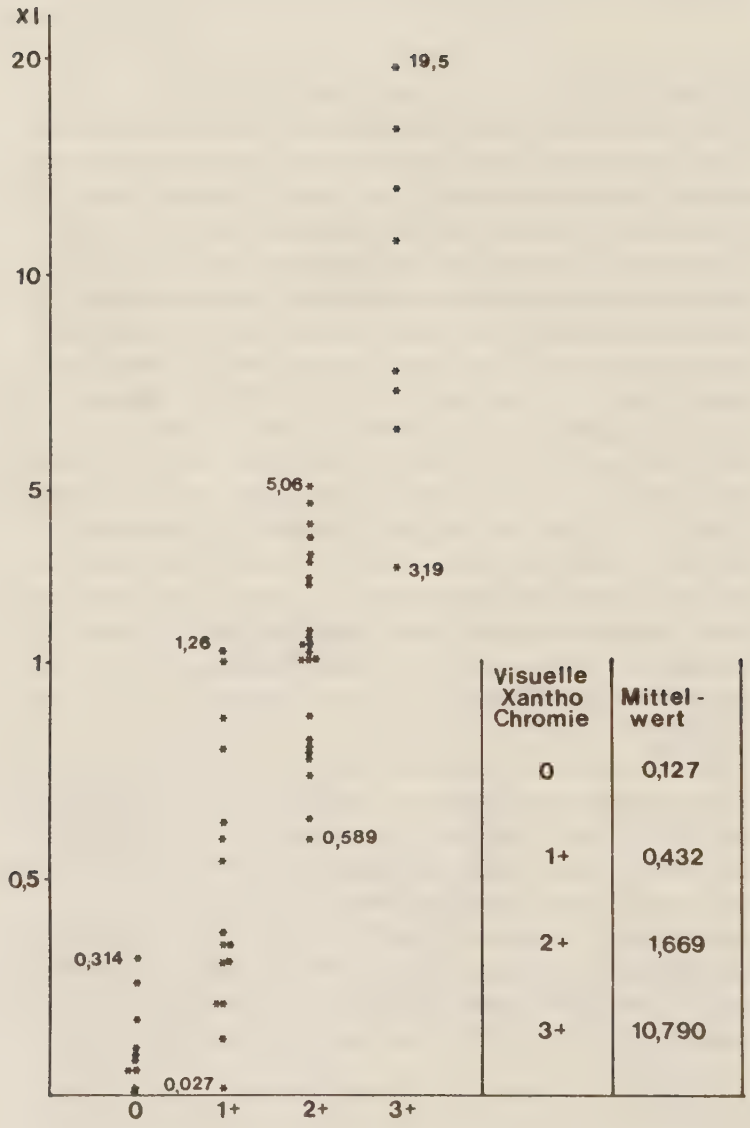


5. Zur Xanthochromie

5.1 Xanthochromieindex

1902 nannten MILIAN und CHILROY zum ersten Mal einen gelbfarbenen Liquor xanthochrom. Dieser Begriff umfaßt jedoch eine große Farbpalette, die von Dunkelbraun bis zu einem hellen Gelb reicht. Eine Xanthochromie des Liquors wird meistens durch die drei Pigmente Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin bedingt; andere Substanzen wie Urochrome, Lipochrome und Carotinoide werden dagegen nur selten nachgewiesen. Eine visuelle Beurteilung des Xanthochromiegrades hängt natürlich von einer Reihe subjektiver Faktoren ab, welche schwer zu eliminieren sind. V. d. MEULEN hat deswegen eine Untersuchungsmethode mit dem Spektrophotometer vorgeschlagen. Die Absorptionswerte von Hämoglobin, Bilirubin und Protein bei zwei Wellenlängen stellen den Xanthochromieindex (XI) dar. Dieser wurde in Abb. 13 in Bezug auf die visuelle Beurteilung aufgetragen.
Als leicht xanthochrom wurden schon Proben mit einem XI von 0,027 erkannt, welcher etwas unter dem von v. d. MEULEN angegebenen Wert liegt. Unsere Sichtbarkeitsgrenze liegt etwas über der Absorption normaler (klarer) Liquores, deren Index KRONHOLM (1960) mit 0,023 und NORRVING (1979) mit 0,021 bei einer Wellenlänge von 415 nm angeben.
Es wurden jedoch auch Proben mit einem XI von 0,314 als farblos eingestuft. Beim visuellen Eindruck überlappen sich die Intensitätsbereiche vor allem in den unteren Stufen deutlich. Die als "stark" empfundene Farbintensität kann dagegen auch photometrisch gut gegen die anderen Gruppen abgegrenzt werden.
Jeder sichtbar xanthochrome Liquor sollte auf jeden Fall spektrophotometrisch untersucht werden, da eine Gelbfärbung prinzipiell unspezifisch ist und neben Hämoglobin zum Beispiel auch Serumbeimengungen - jedoch erst bei sehr starken Blutbeimengungen zum

Abb. 13


XI
20
10
5
1
0,5
19,5
5,06
3,19
1,26
0,589
0,314
0,027
0
1+
2+
3+
Visuelle Xantho Chromie
Mittel - wert
0
0,127
1+
0,432
2+
1,669
3+
10,790

Liquor im Verhältnis 1:5 (VAHAR-MATIAR 1973) - oder erhöhte Proteinmengen eine Gelbtönung hervorrufen können.
Klarer, farbloser Liquor - mit nur "spektroskopischer" Xanthochromie - kommt nach einer SAB relativ häufig vor (TUCKER 1940, RICHARDSON 1941, McMENEMEY 1955, WALTON 1956 und LEE 1975).
Eine eindeutig sichtbare Xanthochromie findet man nur in ungefähr der Hälfte aller Liquorproben von Patienten, bei denen eine Blutung nachgewiesen werden kann oder höchst wahrscheinlich ist; fraglich ist sie in ca. 30% der Fälle. Demgegenüber ist der Liquor in mehr als 1/5 aller Proben farblos (KJELLIN 1974). Auf die Bedeutung der spektrophotometrischen Analyse weisen zudem Ergebnisse von SÖDERSTRÖM (1977) hin: Das Vorhandensein oder Fehlen einer cerebralen Blutung konnte in 97% der Fälle durch Spektrophotometrie und nur in 65% durch ein CCT korrekt diagnostiziert werden.

5.2 Xanthochromie im Verlauf

Eine Xanthochromie wird frühestens nach Hämolysebeginn sichtbar. Mit dem Auftreten und dem Abbau des Hämoglobins zeigt der Liquor mehrere Farbveränderungen von rot über ein kräftiges Orange (sog. "Maximum" der Xanthochromie) bis zu einem Braun oder Goldgelb.
Eine Zusammenstellung der Literaturangaben über den zeitlichen Verlauf zeigt Tab.3. Im Durchschnitt wird eine Färbung des Liquors (Überstand) nach fünf bis zehn Stunden sichtbar.
Für bis zu drei Wochen nach einer Blutung hält SCHALTENBRAND (1959) eine Xanthochromie nachweisbar. Auch RICHARDSON (1941), WALTON (1956) und KRIEG (1969) sind dieser Auffassung.Sicher kann die sogenannte "Klärungsgeschwindigkeit" variieren; nach RICHARDSON zwischen zehn und 39 Tagen, Mc MENEMEY gibt 16 bis 28 Tage an und KRIEG sogar Zeiten zwischen 12 und 40 Tagen. TOURTELOTTE (1964) beobachtete Zeiträume zwischen 6 und 30 Tagen. Er unterschied demnach zwischen einer schnellen (10 Tage), mittleren (10 -20 Tage) und langdauernden Klärung von mehr als 20 Tagen.In der ersten Gruppe fiel der Xantho-

AUTOR	BEGINN	MAXIMUM	DAUER
FROIN (1904)	2 – 3 h		
OHLER (1932)	3 – 4 h		10 – 14 Tage
BRAIN (1933)	wenige h	1. Laufe 1 Woche	14 – 21 Tage
MERRITT (1937)	≤4 h		14 Tage (20 T. b. mass. Blut.)
TUCKER (1940)	3 – 4 h		10 Tage b. 3 Wochen
RICHARDSON (1941)	frühestens 12 h, meist 24 h z.T. nach 2 – 4 Tagen		∅ 20 Tage (10-39 Tage)
MEYER (1949)	frühestens 30 h, oft erst nach 5 Tagen		8 – 14 Tage
JACKSON (1949)		4. Tag	9 – 12 Tage
LUPS (1954)	5 – 6 h	3./ 4. Tag	2 – 3 Wochen
MONRAD-KROHN (1954)			3 Wochen
McMENEMEY (1954)	12 – 24 h		16 Tage (b. kl. Blut.) häufig 28 Tage u. länger
WALTON (1956)	selten ab 4 h, meist 6 h, immer n. 12 h		∅ 23 Tage (12 – 39 Tage)
FISCHER (1958)	6 h		∅ 2 Wochen (mind. 1 Woche, 3 Wochen b. mass. Blutung)
SCHALTENBRAND (1959)			∅ 3 Wochen
SAYK (1960)			7 Tage (b. geringer SAB)
RUPPRECHT (1963)	5 – 6 h	2./ 3. Tag	2 Wochen
SCHEID (1963)			wenige Tage b. ger. Blut., 10 – 14 Tage b. mass. Blut.
SCHMIDT (1964)			3 Wochen
TOURTELOTTE (1964)	4 h		6 – 10/ 10 – 20/ >20 Tage
WIECZOREK (1964)	4 – 6 h		
KRIEG (1969)	selten ab 2 h, meist n. 6 – 12 h, immer n. 24 h	4. – 8. Tag	∅ 22 Tage (12 – 40 Tage)
OEHMICHEN (1976)			14 – 21 Tage
KRIEG (1979)	2 – 4 h	24 – 36 h	2 – 4 Wochen
ITO (1979)			3 Wochen
VERMEULEN (1983)		2.–3./8.–10./14.–17.T.	3 Wochen

Xanthochromie nach SAB (Tab. 3)

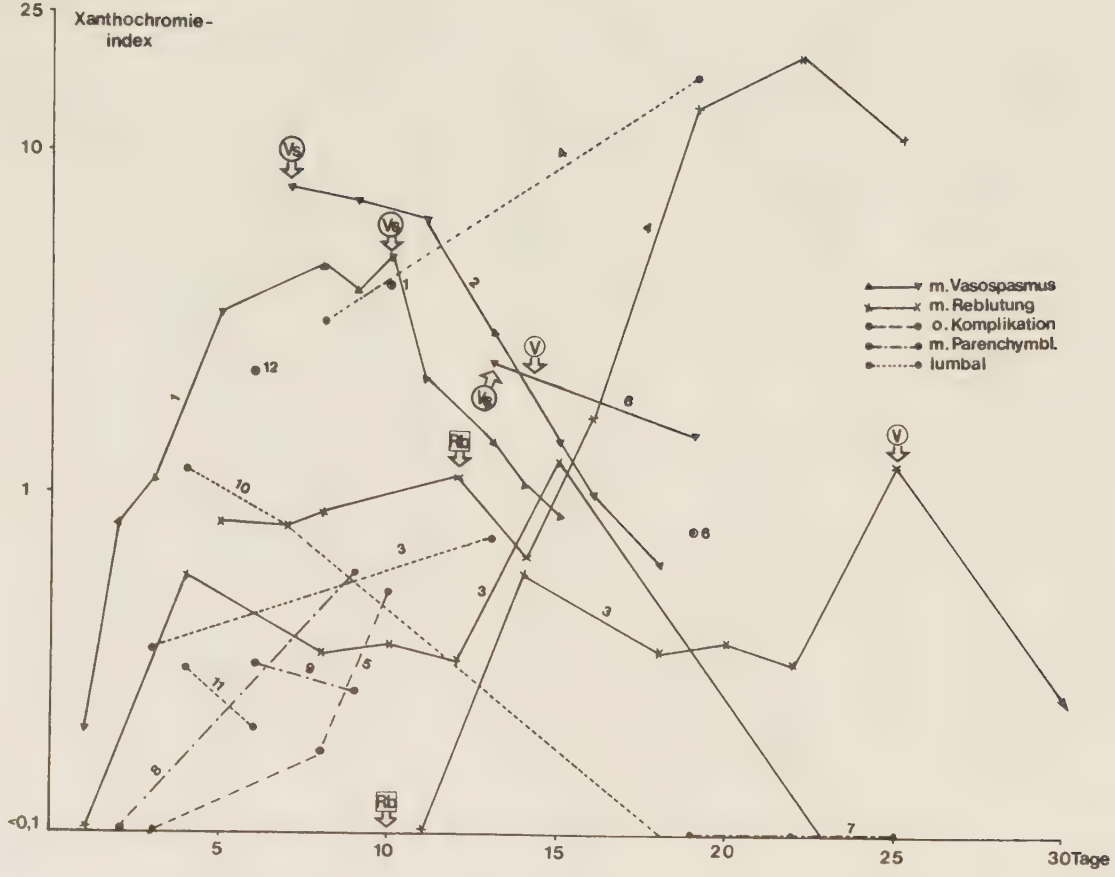
chromieindex nach einem maximalen Wert am dritten Tag, in der zweiten am neunten Tag, in der dritten Gruppe frühestens am elften Tag.
Eine systematische Liquorstudie an 62 Fällen mit klinisch gesicherter SAB deutet auf die Abhängigkeit der Abbaugeschwindigkeit von höherem Lebensalter, allgemeinen Gefäßerkrankungen, Hypertonie und Diabetes hin. Massive Blutungen brauchen im allgemeinen mehr Zeit zur Klärung, obwohl einige Fälle mit hohen Erythrozytenzahlen bereits nach kurzer Zeit (in sechs Tagen) einen klaren Liquor aufweisen (TOURTELOTTE). Bei geringen SAB wird häufig eine rasche Klärung eintreten können, so daß nach ca. einer Woche die Xanthochromie verschwunden ist (FISCHER 1958, SAYK 1960, SCHEID 1953). VERMEULEN (1983) konnte ebenfalls drei verschiedene Verlaufsmuster der Xanthochromie feststellen. Bei nur einem Drittel der Patienten fiel der XI nach zwei bis drei Tagen kontinuierlich ab; meistens stieg er jedoch bis zum zehnten, bei einem kleinen Teil sogar bis zum 17. Tag an.
Dieser zeitliche Verlauf deutet in seiner Vielfalt auf die im Einzelfall unterschiedliche und ungeklärte Bedeutung der Eliminationskapazitäten über das an den SAR angrenzende Reticuloendothel.
Gäbe es eine Regel für den zeitlichen Verlauf des XI, so wäre aus einem Abweichen von einem "normalen" Verlauf zum Beispiel eine Reblutung zu diagnostizieren. Da ein Verlauf aber -wie von VERMEULEN und TOURTELOTTE dargestellt - nicht einheitlich und absehbar ist, kann insbesonders bei breitmaschigen Liquorkontrollen keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein bei Komplikationen nach einer SAB auftretender höherer XI nun Ausdruck eines Blutungsgeschehens ist oder nicht. Prinzipiell kommt auch ohne erneute Blutung sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall im Vergleich zweier weit auseinanderliegender Proben vor.
Berücksichtigt man die Möglichkeit einer traumatischen Punktion und eines fehlenden Blutnachweises im CCT, kann der XI jedoch von diagnostischer Bedeutung sein, wenn durch mindestens zwei vorhergehende Liquoruntersuchungen ein Abfallen gezeigt werden konnte. Ein Anstieg

(möglicherweise mit einer Latenz von ca. sechs Stunden) wird dann mit großer Sicherheit eine Reblutung anzeigen. Fehlt ein solcher, so ist andererseits ein Rezidiv auch nicht auszuschließen.

In Abb. 14 ist der Xanthochromieindex aller unserer Patienten in Abhängigkeit von der Zeit eingezeichnet.
Die Fälle 3 und 4 betreffen Patienten mit einer Reblutung als Komplikation. In Fall 3 zeigt sich 24 Stunden nach Eintritt des Rezidivs eine Zunahme der Xanthochromie. Bei dem anderen Patienten steigt der Index bis zum Tag der erneuten Blutung an und nimmt dann innerhalb zweier Tage wieder ab. Erst mit einer Latenz von zwei bis drei Tagen kommt es zu einem Wiederanstieg des XI. Zwischenzeitlich wurde die Reblutung mittels CCT nachgewiesen.
Einer Erythrozytenzunahme im Rahmen einer Ventrikulitis bei Fall 3 entspricht eine gleichzeitige Zunahme des XI. Mit insgesamt drei Blutungen klärt sich hier der Liquor innerhalb von 33 Tagen. Geht man davon aus, daß erst im Rahmen der Reblutung Erythrozyten in relativ geringen Mengen ins Ventrikelsystem gelangen konnten, so entspricht eine dreiwöchige Klärungszeit den Angaben aus der Literatur.
Ein frühes Maximum innerhalb von vier bis acht Tagen liegt bei den Fällen 2,9, 10 und 11 vor. Die Proben 10 und 11 sind lumbale Liquores, die eine wesentlich schnellere Klärung als die ventrikulären zeigen. Der Zeitraum von 10 bis 18 Tagen entspricht hier gut der in der Literatur dargestellten Dauer. Der ventrikuläre Liquor des Falles 2 erreicht erst ungefähr eine Woche später als im Fall 10 mit lumbalen Proben eine Klärung, obwohl jener weit mehr Erythrozyten zu Beginn der Blutung enthielt.. Unter den ventrikulären Werten liegen auch die der gleichzeitig abgenommenen lumbalen Proben von Fall 1 und 6.

In einigen Fällen ist der Abbau deutlich verzögert. So nehmen bei Fall 6 die relativ hohen Xanthochromiewerte 13 Tage nach einer massiven Reblutung nur allmählich ab. Bei Fall 9 handelt es sich um parenchymatöse Blutung mit Ventrikeleinbruch. Auch wenn in beiden Fällen ein nur kurzer Beobachtungszeitraum vorliegt, kann man davon ausgehen, daß sowohl bei einem Blutungsrezidiv als auch bei intracerebralen Blutungen

Abb. 14


Xanthochromie-index
25
10
1
<0,1
5
10
15
20
25
30Tage
m. Vasospasmus
m. Reblutung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal
Vs
V
Rbl

längere Zeiträume für Resorption und den Pigmentabbau anzusetzen sind.
Der Fall 7 ist eine SAB mit intracerebraler Massenblutung; der Ventrikelliquor ist hier nach 19 Tagen fast klar.
Später als in der Literatur meist angegeben - wohl um den achten bis zwölften Tag - liegen die Maxima in den Fällen 4 und 5 (aneurysmabedingte SAB) und Fall 8 (SAB bei Kleinhirnangiom).

5.3 Zur Aufschlüsselung des XI in Pigmentanteile

Die Anteile von Hämoglobin und dem Bilirubin am Xanthochromieindex können nach v.d. MEULEN berechnet werden. Damit sollte man den Verlauf einer Blutung beurteilen können. Ein normaler Verlauf wäre - nach einem initialen Anstieg je nach Ausmaß der Blutung - ein ständig abnehmender Hämoglobinanteil und eine entsprechende Zunahme des Bilirubins.
In Abb. 15 ist dieser Anteil des Hämoglobins am XI zusammen mit dem tatsächlichen Anteil des roten Blutfarbstoffes an der Gesamtkonzentration (von Bilirubin und Hämoglobin) dargestellt. Bei insgesamt ähnlichem zeitlichen Verlauf ist der wirkliche Anteil etwas niedriger. Die Differenz ist dann besonders groß, wenn Hämoglobin in hohen Konzentrationen vorliegt.
Um beurteilen zu können, ob diese Anteile repräsentativ sind für die absoluten Konzentrationen und deren Verlauf, sind diese ebenfalls in Abb. 15 eingetragen. Dabei ist erkennbar, daß die Veränderungen der prozentualen Hämoglobinwerte nur zum Teil den tatsächlichen Konzentrationen entsprechen. Damit ist mit der Bestimmung der Hämoglobinprozentanteile - im Gegensatz zur Auffassung v. d. MEULENs - keine genaue Beurteilung der Abbauvorgänge möglich.

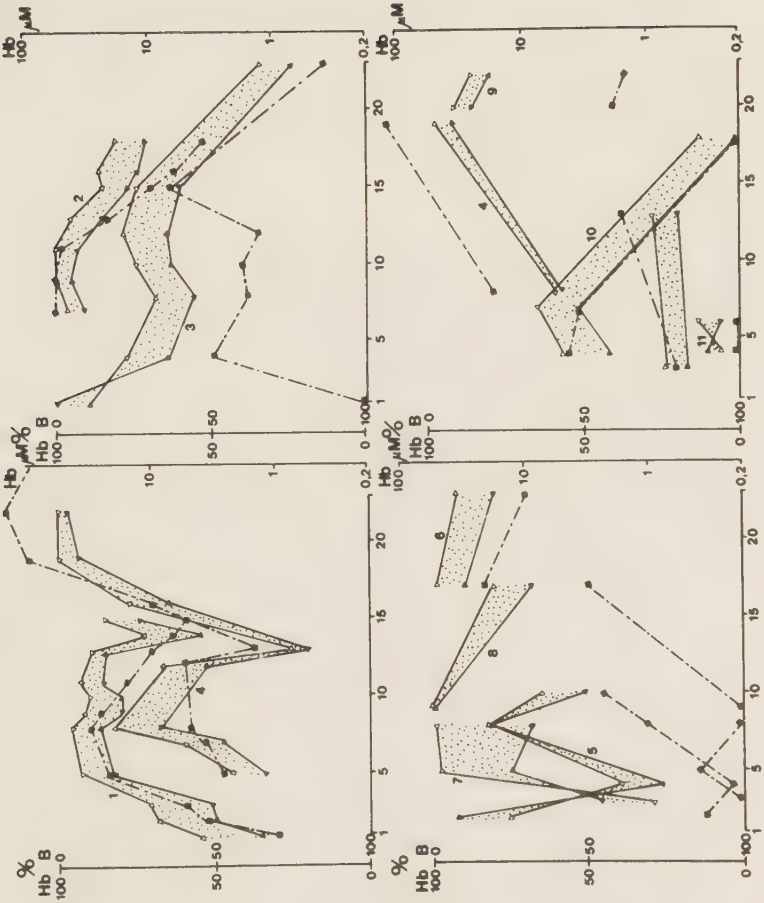


Abb. 15 (▽—▽ $\%_{XI}$Hb; ▲—▲ % Hb; ■—■ c_{Hb})

6. Hämoglobin und seine Abbauprodukte

Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin sind die Pigmente, die gewöhnlich nach einer SAB im xanthochromen Liquor zu finden sind.
In reiner Form hat jedes Pigment seine charakteristische Farbe: Hämoglobin ist rot - in Verdünnung orange und gelb -, Methämoglobin ist braun und Bilirubin - an Protein gebunden - goldgelb.
In einer Mischung variiert die Farbe stark, so daß Rückschlüsse auf die jeweiligen Pigmentanteile kaum möglich sind.

6.1 Hämoglobin

Im Frühstadium nach Blutungen in den Liquorraum herrscht das Oxyhämoglobin vor. Zwei Stunden nach dem Beginn der Blutung ist es spektrophotometrisch nachweisbar (BARROWS 1955, CABANNES 1968, FISHMAN 1980 und KRONHOLM 1960).
Maximale Konzentrationen werden in ca. 36 Stunden (FISHMAN) oder am dritten/vierten Tag (CABANNES, RASCOL 1979) erreicht.
TOURTELOTTE (1964) findet in drei verschiedenen Verlaufsmustern Maxima um den dritten, neunten oder zwölften Tag. Die Menge des gebildeten Pigmentes soll direkt dem Ausmaß der Blutung proportional sein (CABANNES). Innerhalb von sieben bis elf Tagen wird das Hämoglobin weiter abgebaut (BARROWS, CABANNES, FISHMAN, RASCOL).
Auch die Dauer bis zum völligen Verschwinden des Hämoglobins hängt wohl von der Stärke der Blutung ab:
TOURTELOTTE beobachtete Zeiträume von 6 bis 8, 10 bis 20 oder sogar 20 bis 30 Tagen. Auch VEUGER (1977) konnte noch nach ca. 30 Tagen Hämoglobin nachweisen.
Bei anhaltend hohen Hämoglobinkonzentrationen kann man nach CABANNES ein Weiterbluten des Patienten diagnostizieren, selbst bei fallenden Erythrozytenzahlen.
Unsere eigenen Ergebnisse zum Hämoglobinverlauf sind in Abb. 16 dargestellt.

Der ausgeprägteste initiale Anstieg erfolgte bei den Patienten 1 und 2 . Bei beiden liegt eine außergewöhnlich hohe Hämoglobinkonzentration im Verhältnis zur maximal vorhandenen Erythrozytenzahl vor. In beiden Fällen handelt es sich um eine SAB schweren Grades (Grad III und IV nach HUNT und HESS) und beide entwickeln einen Vasospasmus; Fall 1 mit akuter klinischer Verschlechterung am zehnten Tag, Fall 2 mit einer leichten, vorübergehenden Hemiparese um den siebten Tag. Eine ausgesprochen hohe Pigmentkonzentration zeigt auch Fall 4, jedoch mit einer gewissen Latenz nach einer Reblutung. Möglicherweise ist bei einem Blutungsrezidiv der Anteil der Zellen, die durch Hämolyse eliminiert werden größer, da das subarachnoidale Maschenwerk von der Erstblutung her schon "besetzt" ist. Auf diese Weise würden mehr Erythrozyten im Liquor vorhanden sein und nach einiger Zeit lysieren. Bei anhaltend ausgeprägtem Vasospasmus enthält der 13 Tage nach einer Reblutung abgenommene ventrikuläre Liquor noch viel Hämoglobin (Fall 6). Es nimmt im Laufe von einer Woche nur wenig ab, so daß hier die höchsten Hämoglobinspiegel fast drei Wochen nach einer Blutung gefunden werden. Die höchsten Erythrozytenzahlen aller untersuchten Proben wurden in Fall 10 gemessen; es entstehen aber nur geringe Hämoglobinkonzentrationen, die schon um den vierten Tag wieder zurückgehen. Man könnte daraus schließen, daß im lumbalen Liquor neben einer schneller erfolgenden Klärung auch die Hämolyserate geringer ist. Dagegen sprechen aber die lumbal entnommenen Liquores der Patienten 3 und 4, die auch im Verhältnis zur Erythrozytenzahl deutlich höhere Hämoglobinwerte und damit auch eine höhere Hämolyserate zeigen. Längere Zeit nach einer Blutung (mehr als zehn Tage) liegen die lumbal gemessenen Konzentrationen unter den ventrikulären Werten (Fall 6).
Im Fall 4 (SAB bei AV-Angiom) findet man einen nur mäßigen Anstieg des Hämoglobins im Sinne von TOURTELOTTE (1964) mit einem Maximum um den zwölften Tag. Dann folgt ein steiler Abfall, der durch ein Wiederansteigen nach einer Nachblutung unterbrochen wird.
Der nach der Erstblutung pigmentfreie Ventrikelliquor von Patient 3 enthält bei mäßig hohen Erythrozytenzahlen wenig Hämoglobin. Die höchste Konzentration ist schnell (um den vierten Tag) erreicht; sie

Abb. 16

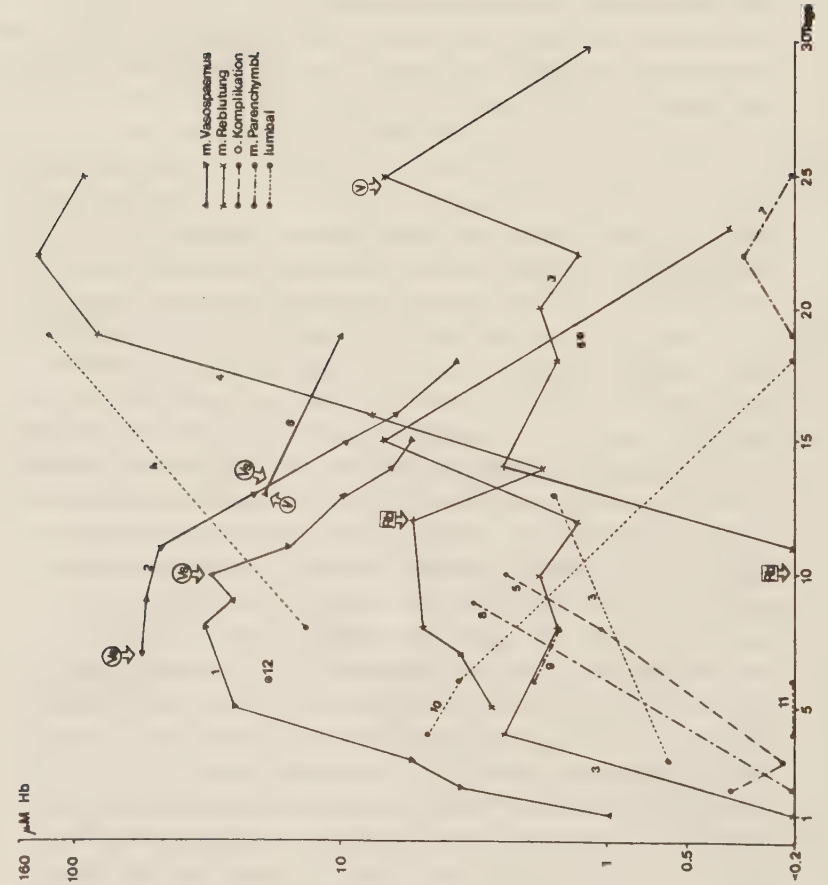

µM Hb
160
100
10
1
0.5
<0.2
m. Vasospasmus
m. Reblutung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal
1
5
10
15
20
25
30

Abb. 17

100
10
1
0.5
$c_{Hb_{max}}$
10^3
10^4
10^5
10^6
Ery_{max}
(4.2) 8
(2) 7
(1) 8
(6) 13
(3.2) 1
(4.1) 10
(3.1) 3
(5) 5
(10) 4
(8) 9
(7) 5
(11) 4
( ) Nr. des Falls
• Zahl d. Tage zwischen Ery_{max} u. $c_{Hb_{max}}$

Tab. 4

PIGMENTGEHALT DES LIQUORS NACH SAB

HÄMOGLOBIN

AUTOR	AUFTRETEN	MAXIMUM	DAUER
BARROWS (1955)	2 h	i.d. ersten Tagen	7 – 8 Tage
KRONHOLM (1961)	2 h		
TOURTELOTTE (1964)		3./ 9./ 12. Tag	6 – 8 10 – 20 >20 } Tage
CABANNES (1968)	2 h	3./ 4. Tag	9 – 10 Tage
VEUGER (1977)			b. z. 30 Tagen
FISHMAN (1980)	2 h	36 h	8 – 11 Tage
RASCOL (1980)		3./ 4. Tag	≤10 Tage

BILIRUBIN

AUTOR	AUFTRETEN	MAXIMUM	DAUER
BARROWS (1955)	2./ 3.Tag	7.–10.Tag	2 – 3 Wochen
McMENEMEY (1954)	≤ 24 h		
WALTON (1956)	10 h	2.– 4.Tag	Ø 22 Tage(12 – 34)
TOURTELOTTE (1964)		2.– 5.Tag	10 – 12 12 – 20 >20 } Tage
CABANNES (1968)		5.– 7.Tag	20 – 25 Tage
VEUGER (1977)	3 h		
FISHMAN (1980)	9 – 15 h	48 h	10 – 14 Tage und mehr
RASCOL (1980)	1./ 2.Tag	7. Tag	

nimmt in der Folge nur geringfügig ab. Im Zusammenhang mit einer Ventrikulitis werden wieder deutlich größere Mengen gefunden. Die durch den entzündlichen Prozess erfolgenden pH-Verschiebungen nach der sauren Seite sollen nach FISCHER (1958) die Hämolyse fördern.

Eine cerebrale Blutung liegt bei den Fällen 7, 8 und 9 vor. Fall 7 zeigt zwei Tage nach Legen einer Drainage einen minimalen Hämoglobinanstieg - wohl aufgrund der operationsbedingten Erythrozytenkontamination - und eine schnelle Klärung innerhalb von sechs Tagen.
Die hohe Hämoglobinkonzentration im Vergleich zu wenigen 100 (!) roten Blutkörperchen im Ventrikelliquor von Fall 8 mag aus einem abgekapselten Hämatom stammen, aus dem das Hämoglobin erst allmählich einen Weg in den Subarachnoidalraum findet.
Auch unter Berücksichtigung der zum Teil kurzen Beobachtungsdauer zeigt keiner unserer Fälle jene kurzen Eliminationszeiten wie sie mit ca. zehn Tagen zum Beispiel von CABANNES oder FISHMAN beschrieben sind.
Selbst bei Fällen mit vergleichweise niedrigen Hämoglobinkonzentrationen (3, 8, 5) findet man zu diesem Zeitpunkt noch ein Ansteigen des Pigments.
Insgesamt besteht eine große Variabilität sowohl hinsichtlich der Hämoglobinfreisetzung als auch der Abbauvorgänge im SAR. Eine direkte Proportionalität zwischen Blutungsstärke und den maximalen Hämoglobinkonzentrationen ist nicht erkennbar (Abb.17).

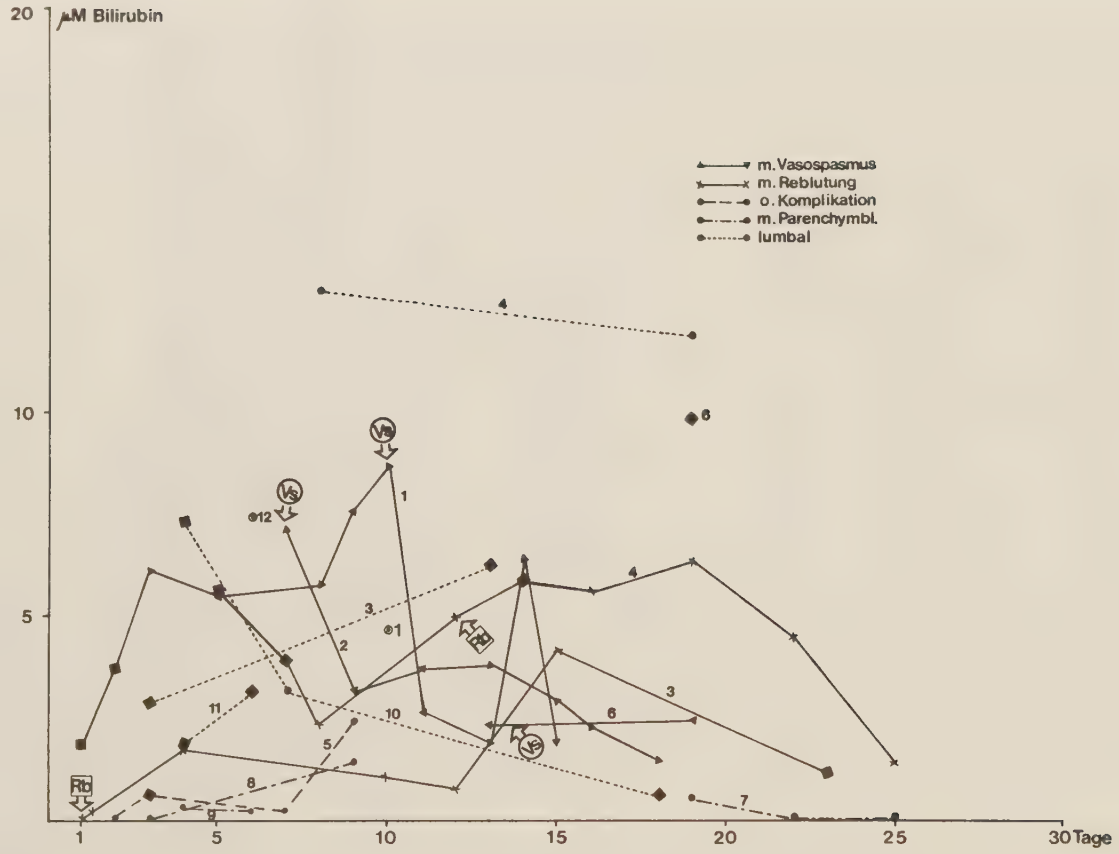
6.2 Bilirubin

Eine mögliche Abbaufolge für das Hämoglobin wäre die Umwandlung zunächst in Methämoglobin (und Methämalbumin) und weiter in Bilirubin (KJELLIN 1969).
Bilirubin könnte aber auch ohne Zwischenschritte direkt aus dem Hämoglobin entstehen (BARROWS 1955)
Da bei Inkubation artifiziell blutiger Liquores nie Bilirubin auftrat, ist der Umwandlungsprozess offenbar an bestimmte zelluläre Faktoren und an ein bestimmtes Milieu gebunden (BARROWS 1955, MATTHEWS 1955, TOURTELOTTE 1958).

Die Bilirubinbildung hängt wohl von der Fähigkeit von Makrophagen und anderer in engem Kontakt zum SAR stehenden Zellen ab, Hämoglobin abzubauen.
In der Arachnoidea und im Plexus chorioideus wurde ein Enzym, die Hämoxygenase, gefunden, welches nach Induktion durch sein Substrat, Hämoglobin in equimolare Mengen Bilirubin umwandelt (ROOST 1972). Ungefähr zwölf Stunden nach der Blutung konnte ein deutlicher Anstieg der Enzymaktivität gemessen werden. Dies würde der Zeit entsprechen, die bis zum Erscheinen des Bilirubins nach einer SAB vergeht. Diese Zeitspanne soll nach FISHMAN (1980) und WALTON (1956) durchschnittlich zehn Stunden, nach VEUGER (1977) mindestens drei Stunden betragen. McMENEMEY (1954) findet Bilirubin innerhalb von 24 Stunden, RASCOL (1980) am ersten/zweiten Tag, CABANNES (1968) und BARROWS (1955) zwischen dem zweiten und dritten Tag.
Die Angaben über das früheste Maximum streuen sehr. So werden 48 Stunden (FISHMAN) genannt neben Angaben über den zweiten bis vierten Tag (WALTON, TOURTELOTTE), fünften bis siebten (CABANNES, RASCOL) und den siebten bis zehnten Tag (BARROWS).
Die völlige Klärung des Liquors dauert mindestens 10 bis 14 Tage. Die durchschnittliche Dauer beträgt drei Wochen (CABANNES, BARROWS und WALTON). TOURTELOTTE berichtet von Fällen mit einem 10 bis 12, 12 bis 20 und mehr als 20 Tage dauerndem Bilirubinabbau.
Die gebildete Bilirubinmenge steht in engem Zusammenhang mit der Anzahl der hämolysierten Erythrozyten und damit der freien Hämoglobinmenge.
Nach zehn Tagen ist Bilirubin bereits das vorherrschende Pigment und nach 18 Tagen nur noch allein vorhanden (v.d. MEULEN). In anderen Fällen wurde dieser Zustand bereits nach sieben Tagen erreicht (BARROWS). Bei einer "reinen" SAB soll Bilirubin relativ rasch erscheinen - das freigesetzte Hämoglobin kann mit maximaler Geschwindigkeit umgewandelt werden - , während Blutungen mit sequestrierten Blutanteilen, wie zum Beispiel im cerebralen Parenchym, lange Zeit einen hohen Prozentanteil an Hämoglobin zeigen sollen, da der Kontakt zu den für den Abbauprozess bedeutsamen epithelialen und mesenchymalen Zellen nur in beschränk-

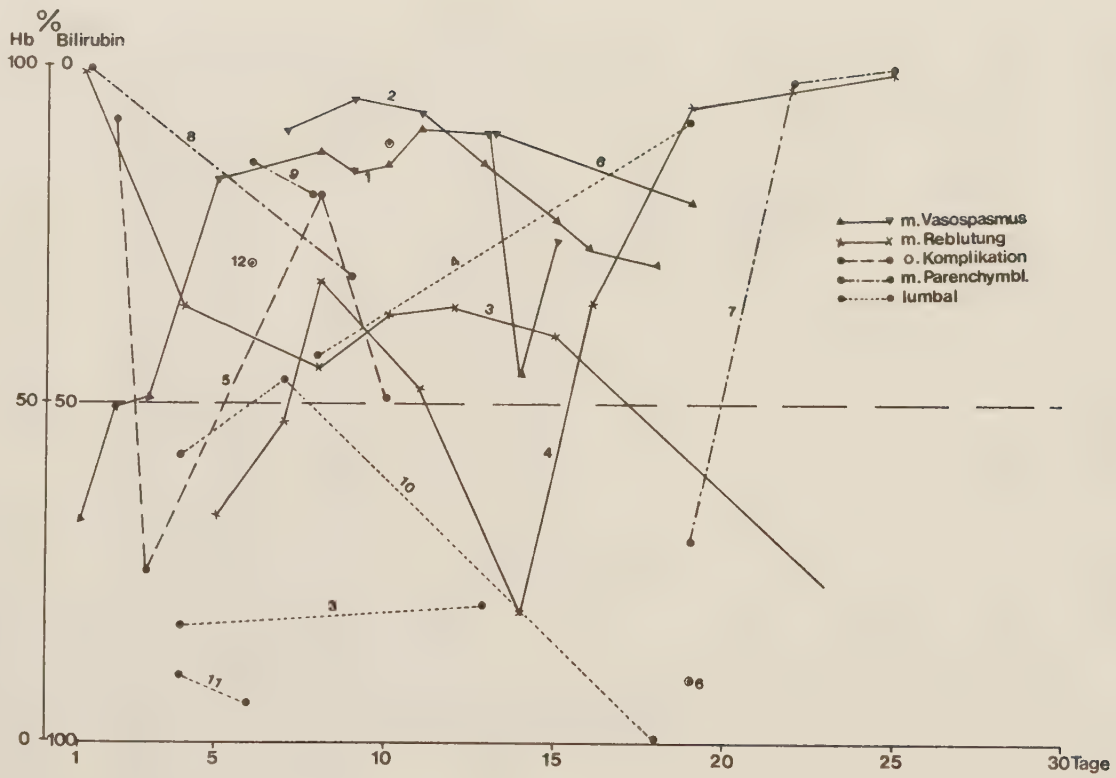
tem Umfang möglich ist (v.d. MEULEN). Dies konnte jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden (VERMEULEN 1983).
Nach KRONHOLM (1960) soll typischerweise bei cerebralen Blutungen schon nach drei Tagen ein reines Bilirubinspektrum zu beobachten sein.
Die Schwere der meningealen Zeichen nach einer SAB und der klinisch-neurologische Zustand zeigen eine gewisse Korrelation mit der Höhe des Bilirubinspiegels in der Cerebrospinalflüssigkeit (CABANNES 1968, FISHMAN 1980).
Auch im Tierexperiment konnte eine stark irritative Wirkung des Bilirubins auf die Meningen gezeigt werden (JACKSON 1949).
In seltenen Fällen kann Bilirubin schon unmittelbar nach dem Austritt von Blut in den Liquor in messbaren Mengen vorhanden sein. Dies ist nach einer besonders massiven SAB (BARROWS 1955) oder auch nach operativen Eingriffen am Gehirn möglich (v.d. MEULEN).
Meningocerebrale Blutungen zeigen in späteren Stadien nur noch Bilirubin. Die Abräumvorgänge sind auch ohne signifikante Nachblutung besonders langdauernd.
Den Verlauf der Bilirubinkonzentrationen unserer Patienten zeigt Abb. 18.
Besonders markiert sind die Werte, die über der jeweiligen Hämoglobinkonzentration liegen. Bilirubin ist hier das dominierende Pigment.
Einige Kurven zeigen einen deutlich biphasischen Verlauf (1,2,3 und 5) mit einem ersten Maximum um den zweiten bis sechsten Tag. Nach leichtem Abfall und einer Latenz von sechs bis zehn Tagen folgt eine erneute Zunahme des Pigments in unterschiedlichem Ausmaß: Ein zweites Maximum - teilweise viel ausgeprägter (3 und 5) - bildet sich zwischen etwa acht und 16 Tagen.
Im Fall 1 steigt um den zehnten Tag, dem Beginn des Vasospasmus, der Bilirubinspiegel in kurzer Zeit stark an. Bei gleichzeitig abnehmendem Erythrozyten- und Hämoglobingehalt findet sich um den 15. Tag erneut eine deutliche, kurzfristige Konzentrationserhöhung.
Zum Zeitpunkt des Vasospasmus des Patienten 1 zeigt Fall 2 - trotz ausgesprochen hoher Hämoglobinkonzentrationen - einen bereits deutlich abgesunkenen Bilirubinwert und auch im weiteren Verlauf eine nur geringe Bilirubinentwicklung.

Abb. 18


µM Bilirubin
20
10
5
m. Vasospasmus
m. Reblutung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal
Rb
Vs
1
2
3
4
5
6
7
8
10
11
12
1
5
10
15
20
25
30 Tage

Etwa innerhalb von drei bis vier Wochen wird Bilirubin in den Fällen 2, 3, 4 und 10 aus dem Liquor eliminiert. Diese Zeitspanne ist etwas größer als die in der Literatur angegebene durchschnittliche Dauer des Bilirubinnachweises mit zwei bis drei Wochen.
Durch eine Reblutung mit neuerlicher Hämoglobinfreisetzung und konsekutiver starker Bilirubinentwicklung dauert die Klärung im Fall 4 etwas länger.
Beide Patienten mit Vasospasmus (Fälle 1 und 2) und lumbal entnommene Proben zeigen die höchsten Bilirubinkonzentrationen. In den lumbalen Liquores wird das zwei- bis fünffache der ventrikulären Spiegel erreicht (vgl. Fall 3, 4, 6, 10 und 12).
Bei parenchymatösen Blutungen liegen dagegen - den Hämoglobinwerten entsprechend - nur sehr niedrige Bilirubinkonzentrationen vor.
Pigmentuntersuchungen des Liquors wenige Tage nach einer SAB ergeben nach KRONHOLM ein Vorherrschen des Bilirubins. Für unsere Fälle gilt dies nur für den Zeitraum des ersten Bilirubinanstiegs zwischen dem ersten und siebten Tag (Abb. 19, Fälle 1, 4, 5, 10 und 11).
Dabei handelt es sich um Patienten mit hohen initialen Erythrozytenzahlen (Fall 1 und 4) und um lumbale Proben. Wahrscheinlich fällt bei Patienten mit zu Beginn geringen Hämolyseraten das sich entwickelnde Bilirubin besonders ins Gewicht.
Später nimmt der prozentuale Hämoglobinanteil wieder deutlich zu. Nach einem Plateau mit relativ konstantem Überwiegen des Hämoglobins (durchschnittlich 80%) nimmt dessen Anteil langsam in den Fällen 1, 2 und 3 ab; schneller verschiebt sich das Gleichgewicht zum Bilirubin in den Fällen 1, 4 und 5.
Bilirubin überwiegt im ventrikulären Liquor frühestens wieder nach dem zehnten/zwölften Tag. Sowohl bei Proben mit hohen (2 und 6) als auch mit niedrigen Hämoglobinkonzentraionen (3) ist dies sogar noch eine Woche später der Fall.
Selbst bei komplikationslosem Verlauf kann also während der ersten zwei Wochen nach einer SAB das Hämoglobin dominieren.
Die meisten lumbalen Proben enthalten demgegenüber bereits kurz nach dem Auftreten der Blutung mehr Bilirubin.

Abb. 19


%
Hb
Bilirubin
100
0
50
50
0
100
1
5
10
15
20
25
30 Tage
m. Vasospasmus
m. Reblutung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal

6.3 Methämoglobin

Methämoglobin soll in der Umwandlung von Hämoglobin zu Bilirubin kein normales Zwischenprodukt sein, sondern vielmehr - sozusagen im Nebenschluß - dann entstehen, wenn eine gewisse Menge des ausgetretenen Blutes nach einer SAB abgekapselt - zum Beispiel in Form eines subduralen oder intracerebralen Hämatoms - und demzufolge innerhalb eines geschlossenen Raumes abgebaut wird.
Diese Methämoglobinverbindungen können bei einer intracerebralen Blutung schon nach zwölf Stunden neben Hämoglobin und Bilirubin vorhanden sein (KRONHOLM 1960) und ein Maximum um den achten bis neunten Tag erreichen (CABANNES 1968).
Die Patienten, bei welchen sich Methämoglobin nachweisen läßt, befinden sich oft in einem schlechten Zustand; häufig ist ein schwerer parenchymatöser Schaden oder ein intracerebrales Hämatom vorhanden. KJELLIN (1974) fand Methämoglobin oft erst in der zweiten Woche nach Hämatombildung.
Die Menge bleibt über die nächsten zwei Wochen unverändert bzw. nimmt nur geringfügig zu und verschwindet darauf langsam über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten (KLELLIN, SÖDERSTRÖM 1974; KJELLIN, STEINER 1974).
Die Bildung von Methämoglobin soll dabei unabhängig von Größe und Lokalisation des Hämatoms sein (NORRVING 1979).
Im Gegensatz zu Bilirubin ist die Entstehung von Methämoglobin sowohl in vivo als auch in vitro möglich. Bei Inkubation eines Blut/Liquorgemisches erscheint es bereits nach sechs bis dreizehn Stunden und nimmt dann stetig zu (BARROWS 1955). Nach sieben Tagen liegt der Methämoglobinanteil bei 20%; innerhalb von zwei Wochen wird fast alles Hämoglobin in die oxidierte Form umgewandelt.
Die Konzentrationen an Methämoglobin sind in den Proben der Patienten 3 und 5 (SAB), sowie den lumbalen Proben 10 und 11 vernachlässigbar gering (siehe Abb. 20).
Selbst bei parenchymatösen Blutungen (Fall 7 mit einer Massenblutung im Frontalhirn, Fall 8 mit einer Kleinhirnblutung bei einem AV-Angiom

und Fall 9 mit einer Hirnstammblutung) werden nur ausgesprochen geringe Methämoglobinspiegel gemessen.
Bei gleichzeitig geringen Hämoglobinmengen erreicht es einen Anteil von höchstens 30%.
Eine Ausnahme bildet Fall 8, dessen erste Probe geringe Mengen reines Methämoglobin enthält. Möglicherweise gelangt aus dem cerebellären Hämatom Methämoglobin in den IV.Ventrikel.
Der prozentual höchste Anstieg an Methämoglobin (siehe Abb. 21), nämlich auf ca. 50% des Gesamthämoglobingehalts, ist in jenen Fällen zu beobachten, die auch hohe absolute Konzentrationen aufweisen.
Fall 1 zeigt zunächst - selbst bei stark zunehmenden Hämoglobinkonzentrationen - einen fast gleichbleibend niedrigen Methämoglobinspiegel. Kurz vor Auftreten des Vasospasmus nimmt er jedoch stark zu.
In den Fällen 2, 4 und 6 treten zwar höhere absolute Konzentrationen auf ; da die Oxyhämoglobinmengen ebenfalls sehr hoch sind, liegt der Methämoglobinanteil etwas niedriger und steigt langsam innerhalb von ein bis zwei Wochen an.
Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß Methämoglobin als Zwischenprodukt auf dem Umwandlungsweg des roten Blutfarbstoffs in Bilirubin auch nach Subarachnoidalblutungen ohne ausgesprochene Hämatombildung vorkommen kann, besonders dann, wenn viel Hämoglobin im Liquor erscheint, also bei massiven Blutungen mit starker Hämolyse.

Abb. 20

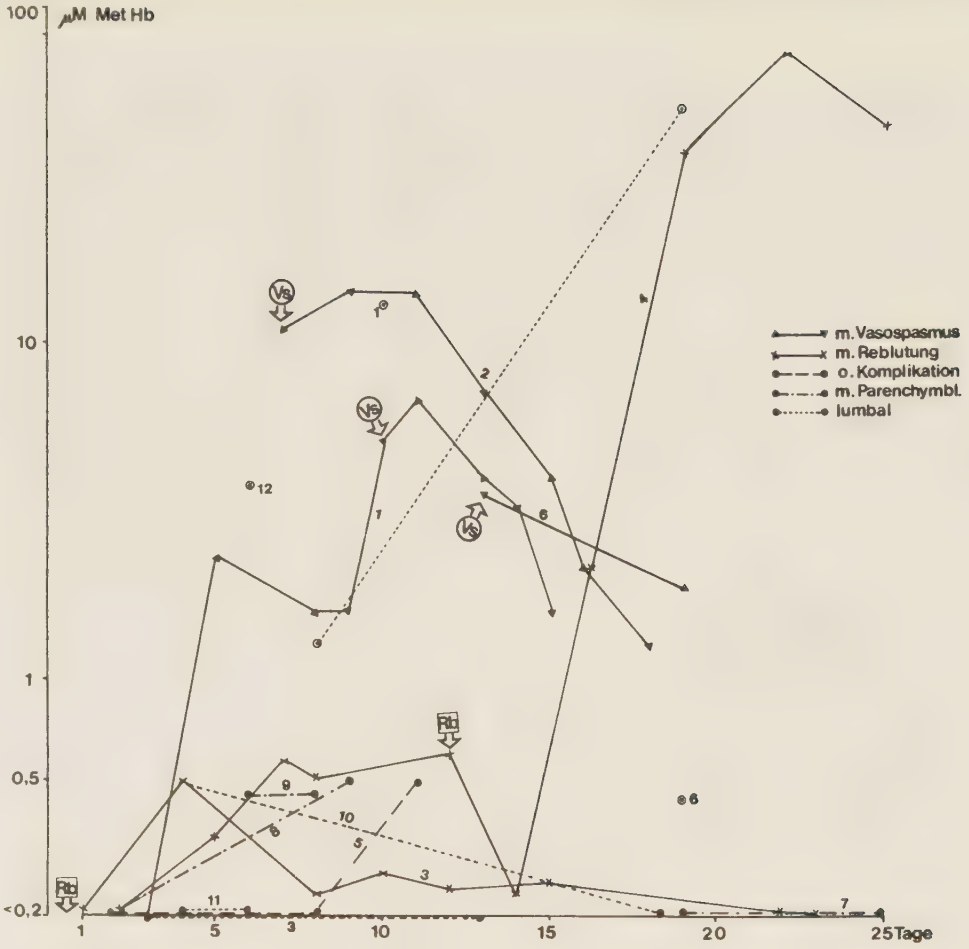

100
µM Met Hb
10
1
0,5
<0,2
1
5
3
10
15
20
25Tage
Vs
Vs
Vs
Rb
Rb
m. Vasospasmus
m. Reblutung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal

Abb. 21

%
MHb OxyHb
100 0
50 50
0 100
1
5
10
15
20
25
30 Tage
m. Vasospasmus
m. Rebluterung
o. Komplikation
m. Parenchymbl.
lumbal

7. Vasospasmus und Hämoglobin

Ein Vasospasmus kann in 30 bis 70% aller Angiographien vier bis zwölf Tage nach einer SAB aufgrund eines rupturierten Aneurysmas nachgewiesen werden. In immerhin 20 bis 30% dieser Fälle tritt dieser mit zum Teil schwerer klinischer Symptomatik in Erscheinung (HEROS 1983).

Ein Vasospasmus entwickelt sich in Gefäßen, die von größeren Blutmengen umgeben sind. Dies weist darauf hin, daß das Blut direkt verantwortlich für die Entstehung eines Vasospasmus ist und nicht nur ein Epiphänomen, das die Schwere der Blutung ausdrückt (HEROS 1983, FISHER 1980).

Seit ECHLIN (1942) nachgewiesen hatte, daß Blut eine Kontraktion der cerebralen Gefäße hervorrufen kann, lassen die Ergebnisse zahlreicher Experimente vermuten, daß Substanzen, die durch Lyse der Erythrozyten freigesetzt werden, insbesonders Hämoglobin und Hämkomponenten, einen cerebralen Vasospasmus hervorrufen können.

Im folgenden wird ein kurzer Oberblick über die Ergebnisse dieser Untersuchungen gegeben.

Zu in vivo Untersuchungen gehören im allgemeinen das Einbringen von Blut in den SAR von Tieren durch Injektion oder arterielle Punktion sowie die Analyse der resultierenden Vasokonstriktion.

1970 wurde von WILKINS zum ersten Mal darauf hingewiesen, daß möglicherweise durch Hämolyse vasokonstriktorisch wirksame Substanzen freigesetzt werden, da nach vorheriger Inkubation (2 - 8 Tage bei 37°C) des intracisternal injizierten Blutes eine ausgeprägte Gefäßverengung beobachtet werden konnte.

Später wurde die spasmogene Wirkung von frischem und mit Liquor inkubierten Blut geprüft (ENDO und SUZUKI 1977, OSAKA 1977, SONOBE 1978, HANDA 1979):

- Die Applikation frischen Blutes oder intakter Erythrozyten zeigte keine oder nur geringe Wirkung auf Cerebralarterien.
- Inkubierter bluthaltiger Liquor verursachte dagegen eine deutliche Gefäßverengung, die mit der Zeit zunahm.

Während in einem Fall die Inkubationsdauer den vasokonstriktorischen Effekt nichtwesentlich beeinflusste (OSAKA 1977) wird andererseits auch von einer maximalen Vasokonstriktion nach sieben Tagen (SONOBE) bzw. nach fünf bis acht Tagen (ENDO) berichtet.
Indem sie die in vitro Verhältnisse der Hämolyse auf die Vorgänge im SAR übertragen, folgern die Autoren, daß sich am zweiten bis dritten Tag nach der Blutung eine vasoaktive Substanz entwickelt, deren Aktivität etwa fünf bis zehn Tage zunimmt, dann abfällt und nach 15 Tagen verschwunden ist.
Lysierte Erythrozyten - selbst nach siebentägiger Inkubation - und Hämoglobinlösungen wirken auf isolierte Arterienstreifen deutlich spasmogen (OSAKI 1979, TANISHIMA 1980).In vitro löste eine drei bis 14 Tage lang inkubierte Erythrozytenaufschwemmung eine maximale Vasokontraktion aus (OKWUASABA 1981).
Zum Zeitpunkt maximaler vasokonstriktorischer Aktivität waren ca.80% aller Erythrozyten lysiert (ENDO, OKWUASABA).
Verfahren zur Reinigung des Erythrozytenlysats können unter Umständen die Aktivität der Präparationen herabsetzen (HANDA 1979, CHEUNG 1980). TANISHIMA konnte indessen diesen Unterschied zwischen einem Hämolysat und einer reinen Hämoglobinpräparation nicht feststellen.
Im Tierversuch konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die intracisternale Injektion sowohl von Blut (BOUILLIN 1983) als auch von einem Erythrozytenhämolysat (McILHANY 1983) einen mindestens zwei, häufig jedoch sieben Tage andauernden Vasospasmus verursachen kann.
Viele Autoren gehen von ähnlichen Hämolyseraten der Zellen aus, die in die subarachnoidalen Liquorräume gelangt sind, wie die der normalen Erythrozyten, wenn sie den Zeitverlauf der Lyse in vitro inkubierter Erythrozyten und deren Spasmogenität mit dem klinischen und angiophischen Auftreten des Vasospasmus vergleichen.
Es existieren jedoch sicherlich Unterschiede zwischen den jeweiligen Abbaubedingungen; in vivo kommen noch alle Vorgänge dazu, die mit dem Kontakt der Cerebrospinalflüssigkeit mit Arachnoidalzellen zusammenhängen, wie zum Beispiel das Ausmaß der Hämolyse, die Umwandlung des freigesetzten Hämoglobins in Bilirubin.

Die Kriterien für eine vasoaktive Substanz bezüglich der zeitlichen Relationen zwischen Auftreten und Verlauf des Vasopsasmus hängen vor allem von deren Eigenschaften und funktioneller Bedeutung bei der Entstehung der Gefäßverengungen ab.
Ein Vasospasmus tritt gewöhnlich zwischen dem vierten und zwölften Tag nach einer SAB auf; fast nie früher als 24 Stunden und nur selten später als zwei Wochen. Meist hält er zumindest für einige Tage an, im allgemeinen ein bis zwei Wochen und manchmal sogar Monate (HEROS 1983, OSAKI 1979).
Daß Hämoglobin nach einer Blutung erst langsam durch Hämolyse freigesetzt wird, korreliert gut mit dem ebenfalls mit einer gewissen Latenz auftretenden Vasospasmus. Nimmt man an, daß zu dessen Entstehung und Erhaltung lokal eine gewisse Mindestkonzentration der vasoaktiven Substanz notwendig ist, so darf diese entweder nicht eliminiert werden oder sie muß - bei weiterem Abbau - ständig neu gebildet oder freigesetzt werden, um den Vasospasmus aufrechtzuerhalten.
Demnach müßten die maximalen oder zumindest anhaltend hohen Hämoglobinspiegel nach der Häufigkeit des Vasospasmus meist zwischen vier und zwölf Tagen vorhanden sein. Nun erreicht Hämoglobin nach BARROWS (1955, CABANNES 1968 und FISHMAN 1980) zwar um den dritten oder vierten Tag eine Maximum (Hämolysemaximum zwischen dritten und fünften Tag), fällt dann aber relativ rasch bis zum achten oder elften Tag ab.
Dieser zeitlich relativ schnell ablaufenden Eliminationskinetik (Umwandlung in Bilirubin) steht die Dauer des Vasospasmus von meist ein bis zwei Wochen gegenüber.
Dennoch sind - entsprechend dem Auftreten und der Dauer des Vasospasmus- auch anhaltend hohe Hämoglobinspiegel beobachtet worden. So hat TOURTELOTTE (1964) sehr unterschiedliche Verläufe der Pigmentkonzentrationen bei verschiedenen Patienten nach einer SAB festgestellt:
In einigen Fällen erschienen entsprechend hohe Hämoglobinkonzentrationen erst später - bis zum zwölften Tag - und der Pigmentabbau erfolgt wesentlich langsamer, zum Teil in mehr als 20 Tagen.Das wird auch durch unsere Ergebnisse gestützt.

Andererseits könnte es sich auch um eine spasmogene Substanz handeln, die eine Reihe von biochemischen und/oder anatomischen Veränderungen auslöst, die, einmal inganggesetzt, diese Substanz für ihren weiteren Ablauf nicht mehr benötigen.
Hiernach wäre also nur bei Eintritt der Vasokonstriktion eine ausreichend hohe Hämoglobinkonzentration notwendig.
Es ist uns bisher nur eine klinische Studie bekannt, die die Korrelation zwischen dem Auftreten des Vasospasmus und den Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf nach einer SAB untersucht (OHTA 1979). Dabei konnte zwischen dessen Auftreten und der Konzentration des roten Blutfarbstoffs im blutigen oder xanthochromen lumbalen Liquor keine definitive Beziehung hergestellt werden, obwohl Fälle mit hoher Hämoglobinkonzentration etwas häufiger einen Vasospasmus zeigten.
Dieses Ergebnis weist zunächst daraufhin, daß lokale Faktoren von großer Bedeutung sind. Zum anderen wurde auch in mehreren Studien auf eine wahrscheinlich individuell unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der cerebralen Gefäße auf "spasmogene Noxen" hingewiesen (BRANDT 1981, WELLUM 1979).
Der größte Teil des durch das rupturierte Aneurysma ausgetretenen Blutes bleibt in den basalen Zisternen und breitet sich dort um die großen Gefäße aus. Die höchste Konzentration an Hämoglobin wird demnach in der Nähe der vom Vasospasmus betroffenen Arterien erreicht (BAGLEY 1928, CONWAY 1972).
In unserer Gruppe fallen zwei Patienten, die einen Vasospasmus entwickeln, durch besonders hohe Hämoglobinkonzentrationen im ventrikulären Liquor auf. Bei beiden lag eine SAB III. und IV. Grades nach Aneurysmaruptur vor. Bei einem dritten Patienten sind dreizehn Tage nach einer massiven Reblutung bei bereits niedrigen Erythrozytenzahlen noch ausgesprochen hohe Hämoglobinmengen vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt wird auch ein seit ca. einem Monat bestehender, hochgradiger Vasospasmus bei soporösem klinischen Bild nachgewiesen.
Bei ausgesprochen hohen Hämolyseraten während der ersten Tage nach der Blutung fällt das Auftreten des Vasospasmus sicher im Fall 1, wahrscheinlich auch im Fall 2 mit dem Hämoglobinmaximum zusammen. Obwohl

im zweiten Fall weitaus höhere Hämoglobinmengen vorliegen, tritt nur eine geringe Symptomatik auf (vorübergehende Hemiparese).
Mit massiver klinischer Verschlechterung am zehnten Tag zeigt sich in der Angiographie von Patient 1 ein ausgeprägter Vasospasmus beider Aa. cerebri mediae. Hier fällt ein besonders starker Hämoglobinanstieg im ventrikulären Liquor vom achten auf den zehnten Tag auf.
Geht man von der Vorstellung aus, daß das Hämoglobin nur initial als "Trigger" für die Auslösung eines Vasospasmus notwendig ist, könnte man annehmen, daß durch besonders schnelle Konzentrationssteigerung Stoffwechselvorgänge in Zellen der Cerebralarterien ins Ungleichgewicht geraten und die intrazellulären Kompensations- und Schutzmechanismen überfordert werden. In der Folge würden dann vasokonstriktorisch wirksame Substanzen überwiegen.
In allen drei Fällen mit einem Vasospasmus als Komplikation zeigen sich nur mäßig hohe Methämoglobinanteile von ca. 19% zum Zeitpunkt des Auftretens. Da gleichzeitig die Hämoglobinspiegel hoch sind, ergeben sich jedoch ebenfalls hohe Methämoglobinkonzentrationen.
Klinische und experimentelle Daten weisen darauf hin, daß Mischungen von Oxy- und Methämoglobin eher spasmogen wirken als reines Oxyhämoglobin (OHTA 1979).
Zur vasokonstriktorischen Wirksamkeit reinen Methämoglobins gibt es jedoch unterschiedliche Ergebnisse:

* In nur einer Studie wurde eine gleich starke Aktivität wie die des Oxyhämoglobin festgestellt (WEIR 1979).
* Andere Autoren fanden entweder eine mäßige (HANDA 1979, in vivo), eine deutlich reduzierte (TODA 1980, in vitro; TANISHIMA 1980, in vitro) oder keine vasokonstriktorische Aktivität (SONOBE 1978, in vivo; BOUILLIN 1983, in vivo).

Am Tag des Vasospasmusbeginns finden wir in Fall 1 ein deutliches Bilirubinmaximum.
Ob Bilirubin oder die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Bilirubin eine Rolle bei den sicher sehr komplexen Mechanismen der Vasospasmogenese spielt, ist bisher nicht bekannt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei zwölf Patienten wurde nach einer SAB in 59 Liquorproben der Xanthochromieindex sowie der Gehalt an Hämoglobin und seinen Abbauprodukten Methämoglobin und Bilirubin bestimmt. Anhand von Beobachtungen des zeitlichen Konzentrationsverlaufs wird die quantitative und qualitative Pigmentzusammensetzung im Zusammenhang mit dem jeweiligen klinischen Verlauf dargestellt und diskutiert. Eigene Daten werden den aus der Literatur bekannten gegenübergestellt.
Die Untersuchungen führten zu folgenden wesentlichen Ergebnissen:

* Die Klärungszeit der lumbalen Cerebrospinalflüssigkeit liegt deutlich unter der des ventrikulären Liquors. Die Klärung eines xanthochromen ventrikulären Liquors nach einer SAB dauert durchschnittlich drei bis vier Wochen.

* Die Bedeutung der Hämolyse für die Elimination der in den SAR gelangten Erythrozyten hängt von zahlreichen Faktoren ab. Wenige Tage nach der Blutung ist die Hämolyse am stärksten; die dadurch bedingte Hämoglobinkonzentration im Liquor muß jedoch nicht mit den initial erreichten Erythrozytenzahlen korrelieren.

* Hämoglobin wird unterschiedlich schnell abgebaut; es ist im Ventrikelliquor durchschnittlich drei Wochen lang nachweisbar. Veränderungen des prozentualen Hämoglobinanteils entsprechen nur teilweise dem tatsächlichen Konzentrationsverlauf und sind zur Beurteilung von Abbauvorgängen lediglich bedingt geeignet.

* Der Bilirubingehalt zeigt vielfach einen biphasischen Verlauf. Zum Zeitpunkt des ersten Maximalwertes innerhalb der ersten Woche nach der Blutung ist es zunächst das vorherrschende Pigment; frühestens nach zehn bis zwölf Tagen stellt es dann wieder bei ansteigenden Spiegeln mehr als die Hälfte des Gesamtpigmentgehalts dar.

* Methämoglobin ist oft nur in geringen Mengen vorhanden. Höhere Konzentrationen ergeben sich nach massiven Blutungen mit gleichzeitig hohem Hämoglobingehalt. In diesen Fällen nimmt der Methämoglobinanteil langsam zu.

* Bei allen Patienten, die einen Vasospasmus entwickelten, kann im ventrikulären Liquor eine besonders hohe Hämoglobinkonzentration beobachtet werden. In einem Fall mit besonders schwerer Vasokonstriktion war ein vorhergehender steiler Hämoglobin- und Methämoglobinanstieg auffällig, der für die Auslösung der Gefäßveränderungen bedeutsam sein könnte.

LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, J.E.; PRAWIROHARDJO, S.

Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. Neurology 9, S. 561-564, Minneapolis 1959

ALPERS, B.J.; FORSTER, F.M.

The reparative processes in subarachnoid-hemorrhage. J. Neuropath. Exp. Neurol. 4, S. 262-268, Baltimore 1945

BAGLEY, C.

Blood in CSF, Resultant functional and organic alterations. Arch. Surg. 17, S. 18-38, 1928

BARROWS, L.J.; FRANCIS, T.; HUNTER, F.T.; BANKER, B.Q.

The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. Brain 78, S. 59-80, London 1955

BENESCH, R.E.; BENESCH, R.; YUNG, S.

Equations for the spectrophotometric analysis of hemoglobin mixtures. Anal. Biochem. 55, S. 245-248, 1973

BONKE, B.

Untersuchungen zur Quantifizierung des hämorragischen Liquorsyndroms. Diss. München 1984 (unveröff.)

BOUILLIN, D.J.; TAGARI, P.; du BOULAY, G. et al.

The role of hemoglobin in the etiology of cerebral vasospasm. J. Neurosurg. 59, S. 231-236, 1983

BRAIN; RUSSEL

Diseases of the nervous system. London 1933

BRANDT, L.; LJUNGGREN, B.; ANDERSSON, K.F.

Individual variations in response of human cerebral arterioles to vasoactive substances, human plasma and CSF from patients with aneurysmal SAH. J. Neurosurg. 55, S. 431-437, 1981

CABANNES, R.N.; LAZORTHES, K.; SENDRAIL, A.

Catabolisme de l'hemoglobine dans le liquide cephalo-rachidien au cours des hémorragies méningées. Neuro-chirurgie 14, S. 753-758, Paris 1968

CHEUNG, S.T.; McJLHANY, M.P.; LIM, R.; et al.

Preliminary characterisation of vasocontractile activities in erythrocytes. J. Neurosurg. 53, S. 37-43, 1980

CONWAY, L.W.; McDONALD, L.W.

Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 37, W. 715-723, 1972

DÕCZI, T.; NEMESSÁNYI, Z. et al.

Disturbances of cerebrospinal fluid circulation during the acute stage of subarachnoid hemorrhage.
Neurosurg. 12, S. 435-438, 1983

DU PONT, J.R.; VAN WART, C.A.; KRAINTZ, L.

The clearance of major components of the whole blood from cerebrospinal fluid following simulated subarachnoid hemorrhage.
J. Neuropath. exp. Neurol. 20, S. 450, 1961

ECHLIN, F.A.

Vasospasm and focal ischemia: an experimental study.
Arch. Neurol. Psy. 47, S. 77-96, 1942

ENDO, S.; SUZUKI, J.

Experimental cerebral vasospasm after subarchnoid hemorrhage.
Stroke 8, S. 702-707, 1977

FISCHER, F.A.; RUPPRECHT, E.; SCHERZER, E.

Der blutige Liquor und seine diagnostische Verwertbarkeit.
Klin. Wschr. 70, S. 617-622, 1958

FISHER, C.M.; KISTLER, J.P.; DAVIS, J.M.

Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.
Neurosurg. 6, S. 1-9, 1980

FISHMAN, R.A.

Cerebrospinal fluid diseases of the nervous system. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1980

FLEMING, A.F.; WOOLF, A.J.

A spectrophotometric method for the quantitative estimation of bilirubin in liquor amnii. Clinica Chimica Acta 12, S. 67-74, 1965

FROIN, G.

Les hémoragies sous-arachnoïdiennes. Paris 1904

HANDA, H.; OSAKA, K.; OKAMOTO, S.

Breakdown products of erythrocytes as cause of cerebral vasospasm. Cerebr. Art. Spasm 1979

HAMMES, E.M.

Reaction of the meninges to blood. Arch. Neurol. Psy. 52, S.505-514, Chicago 1944

HEIDRICH, R.

Die subarachnoidale Blutung. Leipzig 1970

HEROS, R.C.; ZERVAS, T.; VARSOS, V.

Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. Ann. Neurol. 14, S. 599-608, 1983

HUNT, W.E.; HESS, R.M.

Surgical risc as related to time of intervention in the repair of intercranial aneurysms. J. of Neurosurg. 29, S. 14-20, 1968

ITO, U.; JNABA, Y.

Cerebrospinal fluid cytology of subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 51, S. 352-354, 1979

JACKSON, I.J.

Aseptic hemogenic meningitis. Arch. of Neurol. and Psych. S. 572-589, 1949

KJELLIN, K.G.

Bilirubin compounds in the CSF. J. of the Neurol. Sciences 13, S. 161-173, 1971

KJELLIN, K.G.

The binding of xanthochromic compounds in the cerebrospinal fluid. J. Neurol. Sciences 9, S. 597-601, 1969

KJELLIN, K.G.; STEINER, L.

Spectophotometry of cerebrospinal fluid in subacute and chronic subdural haematomas. J. Neurol. Neurosurg. Psy. 37, S. 1121-1127,1974

KJELLIN, K.G.; SÖDERSTRÖM, C.E.; CRONQVIST, S.

Diagnostic significance of CSF spectrophotometry in cerebrovascular diseases. J. Neurol. Sciences 23, S. 359-369, 1974

KRIEG, A.F.

Cerebrospinal fluid and other body fluids. In: Henry, J.B. (Editor): Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 16-th Ed., S. 635-657, Philadelphia 1979; 14-th Ed., 1969

KRONHOLM, V.; LINTRUP, J.

Spectrophotometric investigations of the cerebrospinal fluid in the near ultraviolet region. Acta Psych. Scand. 30, S. 314-329,1960

LEE, M.C.; et al.

Cerebrospinal fluid in cerebral hemorrhage and infarction. Stroke 6, S. 638-641, 1975

LUPS, S.; HAAN, A.M.F.H.

The cerebrospinal fluid. Elsevier publ. comp., Amsterdam 1954

MATTHEWS, W.; FROMMEYER, W.

The in vitro behavior of the erythrocytes in human cerebrospinal fluid. J. Lab. & Clin. Med. 45, S. 508-515, 1955

McCUTCHAN, G.R.

Spontaneous subarachnoid hemorrhage. Am. J. Med., S. 528-532, New York 1954

McJLHANY, M.P.; JOHNS, L.M.; et al.

In vivo characterisation of vasocontractile activities in erythrocytes. J. Neurosurg. 58, S. 356-361, 1983

McMENEMEY, W.H.

The significance of subarachnoid bleeding. Proc. Roy. Med. 47, S. 701, 1954

McQUEEN, J.D.; NORTHRUP, B.E.; LEIBROCK,

Arachnoid clearance of red blood cells. J. of Neurol. Neurosurg. and Psych. 37, S. 1316-1321, 1974

MERRITT, H.H.; FREMONT-SMITH, F.

The cerebrospinal fluid. Philadelphia 1937

MEYER, H.H.

Der Liquor, Untersuchung und Diagnostik. Berlin 1949

MILIAN, G.; CHILRAY,

Xanthochromie. Bull. Soc. Anat. 4, S. 550, Paris 1902

MONRAD-KROHN, G.H.

Die klinische Untersuchung des Nervensystems. Stuttgart 1954

NORRVING, B.; OLSSON, J.E.

The diagnostic value of spectrophotometric analysis of the cerebrospinal fluid. J. of the Neurol. Sciences 44, S. 105-114,1979

OEMICHEN, M.

Cerebrospinal fluid cytology. An introduction and atlas. S. 147, Stuttgart 1976

OHLER, W.R.; HURWITZ, D.

Spontaneous subarachnoid hemorrhage. J. of Am. Med. Ass., S.1856-1861, Chicago 1933

OHTA, T.; KAJIKAWA, H.; et al.

Cerebral vasospasm and hemoglobins. Clinical and Exp. Studies in Cerebral. Art. Spasm, 1979

OKWUASABA, F.; COOK, D.; WEIR, B.

Changes in vasoactive properties of blood products with time and attempted identification of the spasmogens.
Stroke 12, S. 775-780, 1981

OLISCHER, R.M.; v. SUCHODOLETZ, W.

Zur Bewertung quantitativer Zellbefunde im bluthaltigen Liquor cerebrospinalis. Ztschr. ärztl. Fortbildg. 66, S. 213-218, 1972

OSAKA, K.

Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of the erythrocytes. J. Neurosurg. 47, S. 403-411, 1977

OZAKI, N.; MULLAN, S.

Possible role of the erythrocyte causing prolonged cerebral vasospasm. J. Neurosurg. 51, S. 773-778, 1979

RASCOL, M.M.

L'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien dans les hêmorrhagies meningées. Arch. Anat. Cytol. path. 27, S.258-261, 1979

RICHARDSON, J.C.; HYLAND, H.H.

Intracranial aneurysms. Medicine 20, S. 1 - 83, Baltimore 1941

RICK, W.

Klinische Chemie und Mikroskopie, Berlin 1974

ROOST, K.T.; PIMSTONE, N.R.; DIAMOND, J.; et al.

The formation of the cerebrospinal fluid xanthochromia after subarachnoid hemorrhage. Enzymatic conversion of hemoglobin to bilirubin by the arachnoid and choroid plexus. Neurol. 22, S. 973-977, 1972

RUPPRECHT, A.; SCHERZER, E.

Zur Liquordiagnostik beim cerebralen Insult. Dtsch. Ztschr. für Nervenheilkunde 185, S. 215-230, 1963

SAYK, J.

Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena 1960

SCHALTENBRAND, G.; WOLFF, H.

Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen. Hdb. Neurochirurg. Bd. I, Berlin 1959

SCHEID, W.

Die Zirkulationsstörungen des Gehirns und seiner Häute. Hdb. der Inneren Med. Bd. V/3, Berlin 1953

SHUTTLEWORTH, E.G.; PARKER, J.M.; WISE, G.R.; STEVENS, M.E.

Differentiation of early subarachnoid hemorrhage from traumatic lumbar puncture. Stroke 8, S. 613-617, 1977

SCHMIDT, R.M.

Der Liquor cerebrospinalis. Berlin 1968

SIDWELL, A.E.; MUNCH, R.H.; et al.

The salt effect on the hemoglobin-oxygen equilibrium. J. Biol. Chem. 123, S. 335-350, 1938

SIMMONDS, W.J.

The subarachnoid space: Some experimental approaches to its pathology. The Med. J. of Australia, S. 452-456, 1953

SIMMONDS, W.J.

The absorption of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 30, S. 261-270, 1952

SÖDERSTRÖM, C.E.

Diagnostic significance of CSF, Spectrophotometry and computertomographie in cerebrovascular disease. Stroke 8, S. 606-612, 1977

SONOBE, M.; SUZUKI, J.

Vasospasmogenic substance produced following subarachnoid hemorrhage and its fate. Acta neurochir. 44, S. 97-106, 1978

SPRONG, W.

Disappearance of blood from CSF in traumatic subarachnoid hemorrhage, ineffectiveness of repeated lumbar punctures. Surg. Gynec. Obstet. 58, S. 705, 1934

SYMONDS, C.P.

Spontaneous subarachnoid hemorrhage. Quarterly J. of Med. 18, S. 93-122, Oxford 1924

TANISHIMA, T.

Cerebral vasospasm: contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. J. Neurosurg. 53, S. 787-793, 1980

TODA, N.;SHIMIZU, K.; OHTA, T.

Mechanism of cerebral arterial contraction induced by blood constituents. J. Neurosurg. 53, S. 312-322, 1980

TOURTELOTTE, W.W.; SOMERS, J.F.; PARKER, J.A.; JTABASKI, H.H.; DELONG, R.N.

A study on traumatic lumbar puncture. Neurology 2, S. 129-134, Minneapolis 1958

TOURTELOTTE, W.W.; METZ, L.N.; BRYAN, E.R.; de JONG, R.N.

Spontaneous subarachnoid hemorrhage. Neurology 14, S. 301, Minneapolis 1964

TUCKER, J.

Spontaneous subarachnoid hemorrhage.
Cliveland Clinical,Quarterly 7, S. 152-157, Ohio 1940

VAHAR-MATIAR, H.; MÜLLER, J.; LIPPES, G.

Der blutige Liquor. Acta Neurochir. 29, S. 229-245, 1973

VAN DER MEULEN, J. P.

Cerebrospinal fluid xanthochromia: An objective index. Neurol. 16, S. 170-178, 1966

VEUGER, A.J.L.; KORTBEER, C.H.; BOOIJ, A.C.

Siderophages in differentiation of blood in cerebrospinal fluid. Clin. Neurol. Neurosurg. 80, S. 46-56, 1977

VERMEULEN, M.; v. GIJN, J.; BLIJENBERG, B.G.

Spectrophotometric analysis of CSF after subarachnoid hemorrhage, Limitations in the diagnosis of rebleeding. Neurology 33, S. 112-114, 1983

WALTON, J.N.

Subarachnoid hemorrhage. Livingstone 1956

WEISE, H.

Liquor cerebrospinalis in Differentialdiagnose neurolog. Krankheitsbilder. Stuttgart 1958

WELLUM, G.R.; ZERVAS, N.T.; et al.

Effect of oxyhemoglobin on the contractility of in vitro arterial smooth muscle. Cerebr. Art. Spasm, 1979

WILKINS, R.H.; LEVITT, P.

Intracranial arterial spasm in the dog. J. Neurosurg. 33, S. 260-269, 1970

WITH, T.H.

Spectral absorption of bilirubin. Acta physiol. scand. 10, S. 172-180, 1945

Herrn Dr. Karl Einhäupl danke ich sehr für die große Unterstützung und stets freundliche Bereitschaft zu wertvollen Vorschlägen und Anregungen.
Danken möchte ich auch Frau Katalin Bognar und besonders herzlich Frau Franziska Anneser für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung dieser Arbeit.
Herrn Roman Haberl gebührt für eingehende Diskussion und gute Ratschläge besonderer Dank.
Frau Mihaela Jochim und meinem Bruder Christoph sei schließlich für ihren Beistand beim Zusammenschreiben ein herzliches Danke gesagt.

LEBENSLAUF

Als erstes Kind des Physikers Kurt Intemann, Vorsitzender Richter am Bundespatentgericht a.D., und seiner Frau Lore, geb. Schmidt-Van Riel, bin ich am 10. August 1956 in Landau/Pfalz geboren.
Aufgewachsen bin ich in München. Nach dem Besuch der Grundschule der Armen Schulschwestern am Anger sowie der Grundschule in Forstenried trat ich 1966 in das Gymnasium der Armen Schulschwestern v. U. L. Frau am Anger in München über. Dort schloß ich meine Schulausbildung 1975 im neusprachlichen Zweig mit dem Reifezeugnis ab.
Anschließend leistete ich ein freiwilliges soziales Jahr im neurologischen Behandlungszentrum in Ebenhausen/Isartal.
Von September 1976 bis Mai 1978 besuchte ich die Staatliche Berufsfachschule für MTLA am Max-v.-Pettenkofer-Institut in München.
Das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München begann ich im Sommersemester 1978, legte im Frühjahr 1980 die ärztliche Vorprüfung, 1981 den ersten und 1983 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.
Nach dem sich anschließenden Praktischen Jahr mit einer Ausbildung in der Neurologie und Inneren Medizin - Neurologische Klinik und I. Medizinische Klinik Großhadern - sowie in der Chirurgie im Krankenhaus des Dritten Ordens in Nymphenburg folgte im Mai 1984 die ärztliche Prüfung.